

ÉTUDE CLINIQUE
SUR
L'ANTIFÉBRINE
OU
ACÉTANILIDE

THÈSE
PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT
Le Samedi 30 Juillet 1887 à 5 heures
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par
ALBERT JACOB
Né à Metz.

NANCY
IMPRIMERIE NOUVELLE, 15, RUE DE SERRE

—
1887

ÉTUDE CLINIQUE
SUR
L'ANTIFÉBRINE
OU
ACÉTANILIDE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

Le Samedi 30 Juillet 1887 à 5 heures

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

ALBERT JACOB

Né à Metz.

NANCY

IMPRIMERIE NOUVELLE, 15, RUE DE SERRE

—
1887

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. TOURDES O*.

Doyen honoraire : M. STOLTZ C*.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C*, V. PARISOT *, HERRGOTT *,
ROUSSEL *, DEMANGE *, BÉCHET.

Médecine légale	M. TOURDES O*, profess.
Thérapeutique.....	M. COZE *, professeur.
Pathologie générale et	
Pathologie interne....	M. HECHT *, professeur.
Physiologie..	M. BEAUNIS *, profess.
Anatomie et Physiologie	
pathologiques	M. FELTZ *, professeur.
Clinique interne.....	M. BERNHEIM, profess.
Clinique externe.....	M. GROSS, professeur.
Physique.....	M. CHARPENTIER, prof.
Anatomie descriptive ...	M. LALLEMENT, profess.
Hygiène	M. POINCARÉ *, profess.
Médecine opératoire	M. CHRÉTIEN, profess.
Clinique externe.....	M. HEYDENREICH, prof.
Pathologie externe.....	M. WEISS, professeur.
Chimie médicale et toxi-	
cologie.....	M. GARNIER, professeur.
Clinique interne	M. SPILLMANN, profess.
Clinique obstétricale et	
accouchements	M. A. HERRGOTT, prof. M. E. PARISOT, pr. adj.
Botanique et Histoire na-	
turelle médicale.....	M. MACÉ, ag. ch. du cours.
Histologie.....	M. BARABAN, id.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. E. DEMANGE.	MM. BAGNÉRIS.	MM. GUÉRIN.
SCHMITT.	MACÉ.	VAUTRIN.
ROHMER.	RENÉ.	SIMON.
BARABAN.	NICOLAS.	REMY.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, Secrétaire.

Examineurs de la Thèse :

M. BERNHEIM, *président*; MM. FELTZ, SCHMITT, SIMON.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON AMI LE DOCTEUR GANZINOTTY

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Nancy

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BERNHEIM

A M. LE PROFESSEUR FELTZ

A. M. LE PROFESSEUR SPILLMANN

INTRODUCTION

Aussitôt que parut en octobre 1886 le travail de MM. Cahn et Hepp tendant à introduire dans le domaine de la thérapeutique un médicament nouveau, bon nombre de publications se succédèrent sans interruption. Quelques-uns des auteurs vantant les propriétés antipyritiques de l'antifébrine, ont presque voulu en faire un spécifique de la fièvre typhoïde, ne lui reconnaissant qu'une action presque insignifiante dans le rhumatisme articulaire. D'autres, condamnant d'une façon absolue son emploi dans les pyrexies, n'ont voulu voir dans ce nouveau venu qu'un médicament nervin, capable de guérir l'épilepsie ou tout au moins de reculer de beaucoup l'apparition des attaques. Pour ceux-là, l'antifébrine médicament spécifique du système nerveux, de beaucoup supérieur au bromure de potassium, est inutile, sinon dangereux, dans toutes les affections fébriles. Essayé aussi dans la fièvre intermittente, le médicament échoua, prescrit par les uns et réussit pleinement entre les mains d'autres expérimentateurs.

Tout fut discuté dans l'acétanilide, jusqu'à son

nom, MM. Lépine et Dujardin-Beaumetz lui refusant le nom d'antifébrine disant que ce mot n'indique qu'une de ses propriétés, alors que celui d'acétanilide a le mérite d'apprendre *au clinicien* au moins la composition du remède.

Quelques jours après l'apparition du travail de MM. Cahn et Hepp, Monsieur le professeur Bernheim a entrepris l'étude de l'antifébrine et il nous a engagé à consacrer notre thèse inaugurale à l'étude de ce médicament.

Nous avons administré l'antifébrine, à un grand nombre de malades atteints d'affections très diverses, nous avons surveillé son action à chaque instant de la journée recueillant les tracés heure par heure et nous avons consigné dans cette thèse nos résultats, cherchant à assigner à l'acétanilide son véritable rôle, et à fixer autant que possible les indications de son emploi dans les maladies qu'il nous a été donné d'observer.

Avant toutes choses, qu'il nous soit permis d'exprimer ici à M. le professeur Bernheim toute la reconnaissance que nous lui devons pour les conseils qu'il nous a prodigués pendant le cours de nos recherches et pour l'intérêt et la bienveillance qu'il nous a témoignés pendant tout le cours de nos études médicales.

Merci encore à Monsieur le professeur agrégé Simon pour l'obligeance avec laquelle il a guidé notre travail.

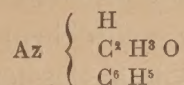
Merci à notre ami le Dr Vitoux, interne de M. le professeur Bernheim, et à M. de Langenhagen, interne de M. le professeur Spillmann, pour les observations qu'ils nous ont communiquées.

CHIMIE, PHARMACOLOGIE, POSOLOGIE

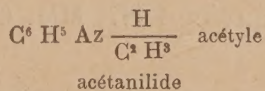
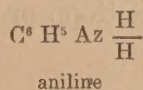
L'antifébrine (acétanilide ou phénylacétamide) est une substance blanche, cristalline, sans odeur, d'une saveur légèrement piquante. Elle est fusible de 112° à 113° et se volatilise sans se décomposer à 292°, elle est décomposée, à chaud, par les acides et les alcalis, en aniline et en acide acétique.

Elle est soluble dans 160 parties d'eau froide, 50 parties d'eau à la température de 40°, très soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Elle a été découverte par Gerhardt en 1845. Sa formule de constitution est la suivante :

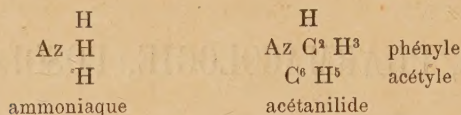


L'antifébrine n'est donc autre chose que de l'aniline dont un atôme d'hydrogène est remplacé par le radical acétyle.



On peut également la considérer comme de l'am-

moniaque dont un atôme H est remplacé par du phényle et un autre atôme H par de l'acétyle.



L'acétanilide peut être obtenue en faisant réagir l'acide acétique anhydre sur l'anilide (Gerhardt) ; elle s'obtient aussi par l'action de la chaleur sur l'acétate d'aniline ; il y a élimination d'une molécule d'eau (1).

Pour rechercher l'acétanilide dans un liquide, M. Yvon recommande un des procédés suivants (2).

On agite le liquide dans du chloroforme, on évapore ce dernier dans une capsule et le résidu est chauffé avec un peu de protonitrate de mercure, on obtient ainsi une matière verte soluble dans l'alcool — on peut aussi agiter le liquide avec de l'éther, décantier et évaporer à sec, on verse alors sur le résidu quelques gouttes d'acide sulfurique pur et on ajoute un cristal de bichromate de potasse. Il se forme un précipité rose caractéristique.

Quelques cristaux d'antifébrine mis dans un litre d'urine normale ont donné les deux réactions caractéristiques à Weill. Mais, en opérant sur des urines de malades prenant de 1 à 2 grammes d'antifébrine par jour, il lui a été impossible de retrouver la substance (3). Cependant, dans un second mémoire publié en janvier 1887, MM. Cahn et Hepp prétendent

(1) LÉPINE. — *Revue de médecine*, 10 avril 1887.

(2) *Journal de pharmacie et de chimie*, janvier 1887.

(3) WEILL. — Thèse de Paris, 1887.

avoir pu extraire de l'urine des chiens en expérience des quantités très notables d'antifébrine. Ils ont reconnu le médicament, ignorant les deux réactions ci-dessus indiquées au moyen du point de fusion et de la transformation en aniline et en acide acétique. Les doses absorbées par les animaux ne sont pas indiquées. Le Dr Mueller(2) n'a retrouvé dans les urines ni aniline ni acétanilide, par contre il a obtenu la réaction de l'indo-phénol.

Monsieur le professeur Lépine (3) admet que le médicament s'élimine à l'état d'acide paramido-sulfurique.

Weill dans sa thèse recommande de rejeter comme impure toute antifébrine : 1° odorante, 2° ne présentant pas une teinte blanche, 3° ne se transformant pas en un liquide incolore, lorsqu'on la chauffe sur une lame de platine, 4° non entièrement volatile, 5° donnant avec l'hypobromite de soude un précipité rouge orangé (réaction de l'aniline).

Quant au mode d'administration, Weill recommande avec M. le professeur Dujardin-Beaumetz l'élixir de Garus comme véhicule.

Nous l'avons administrée en suspension dans de l'eau, dans du vin, dans de l'eau sucrée contenant un peu de rhum et nous avons toujours obtenu des effets.

Dans les cas rares, où l'antifébrine causait des nausées ou des vomissements, on a prétendu que l'administration, sous forme de cachets, faisait disparaître ces accidents.

(2) MUELLER. — *Deutsche medical Woch.*, 1887.

(3) LÉPINE. — *Loco citato*.

HISTORIQUE GÉNÉRAL

Les travaux publiés sur l'antifébrine sont déjà très nombreux, et dans cette question, encore en pleine actualité, il est impossible de consacrer un chapitre spécial à l'historique. Ce médicament a été depuis quelque temps l'objet de si nombreuses applications thérapeutiques, il a été employé dans des affections si diverses, qu'il nous a semblé préférable d'en faire l'histoire dans les différents chapitres qui composent notre travail. Ici nous indiquerons succinctement le nom des auteurs et les recherches employées à l'étude de l'acétanilide.

Découverte vers la fin de la première moitié de notre siècle par Gerhardt, l'antifébrine est restée dans le domaine de la chimie jusqu'en 1886, époque à laquelle MM. Cahn et Hepp, assistants de M. Kussmaul de Strasbourg, étudièrent pour la première fois son action antithermique (1). A partir de ce moment

(1) *Centralblatt für Klin. med.*, n° 33, septembre 1886.

les travaux sur ce nouveau médicament se succédèrent rapidement tant en France qu'à l'étranger.

Monsieur le professeur Lépine dans différents articles publiés à Lyon et à Paris étudia l'action physiologique et thérapeutique de l'antifébrine (oct. 1886). M. Mouisset, interne de M. le professeur Lépine, étudia son action dans la fièvre typhoïde (1). Puis en novembre 1886 apparaissent successivement les publications de M. le professeur Bernheim (2), du Docteur Krieger (3), du Dr Snyers (4) assistant de la clinique de M. le professeur Masius (*Annales de la Société médico-chirurg. de Liège*).

Enfin viennent les thèses des docteurs Weill (Paris, Janv. 1887) et Reyes y Sardina (Mai 1887) publiées sous l'inspiration de M. le professeur Dujardin-Beaumetz. Notre intention est de reproduire brièvement les études physiologiques faites jusqu'ici, puis de donner les résultats que nous avons obtenus à la clinique de M. le professeur Bernheim, de les comparer aux résultats obtenus et d'en déduire autant que possible les règles qui doivent être suivies dans l'administration de l'antifébrine.

(1) LÉPINE. — *Lyon médical*, nos 44, 45, octobre 1886.

(2) MOUISSET. — *Lyon médical*, n° 47.

(3) BERNHEIM. — *Revue méd. de l'Est*, novembre 1886.

(4) *Centralblatt für Klin. med.*, n° 44.

CHAPITRE PREMIER

Physiologie.

C'est M. le professeur Lépine, qui le premier, a étudié d'une façon fort complète l'action de l'antifébrine au point de vue physiologique sur les différentes fonctions et les différents organes. Après avoir publié ses remarquables recherches dans le *Lyon médical* et dans la *Semaine médicale*, il les a réunies dans un article de la *Revue de médecine* (1), dont nous allons donner l'analyse aussi complète que possible.

Des expériences du professeur de Lyon faites sur l'homme sain, il résulte que l'administration de 1 à 2 gr. d'antifébrine dans les vingt-quatre heures par paquets de 0,50 centigr. n'amènent qu'une légère diminution de la quantité des urines, quelques sensations vagues, un peu de somnolence et rarement une légère céphalalgie. 2 à 3 gr., donnés dans les mêmes conditions, peuvent produire un peu de

(1) De l'acétanilide (*Revue de médecine*), 18 avril 1887.

cyanose du visage et des extrémités sans malaise, cyanose qui cesse dès qu'on supprime le médicament; on peut donner 5 à 6 gr. sans autres inconvénients que la cyanose, quelques nausées et quelques sensations céphaliques. Pour lui, la dose toxique serait 10 à 12 grammes dans les vingt-quatre heures.

Chez le chien, l'injection intra-veineuse d'antifébrine en solution dans de l'eau salée ou l'ingestion par la sonde œsophagienne de 0 gr. 50 d'antifébrine par kilogr. amène la mort au bout de quelques heures. La dose peut varier avec l'état, la race du chien, etc.

Les symptômes présentés sont du ptyalisme, une énergie plus grande des battements du cœur et un état d'inertie complet. Les urines ne renferment pas d'albumine. La température tombe à 36° 5 et à 35° 5, l'absorption par l'estomac amenant la température la plus basse.

L'autopsie ne montre aucune lésion, la mort serait pour M. Lépine, la conséquence du refroidissement d'autant plus que si on met l'animal sur une plaque de marbre chauffée à 40°, la mort ne survient pas.

Sur les cobayes, l'acétanilide a la même action toxique à dose plus faible. Un fait à remarquer, l'âge des animaux nécessite des doses plus ou moins fortes selon qu'ils sont jeunes ou vieux, 0 gr. 10 centigr. par kilogr. tue un jeune cobaye, une dose de 0 gr. 30 centigr. par kilog. ne tue pas un cobaye âgé.

La mort chez les animaux arrive dans le collapsus, elle est précédée d'anesthésie.

Action sur la température. — Chez l'homme sain, une dose de 2 grammes n'a pas d'action sur la température centrale. Chez le chien, 0 gr. 30 par kilog. abaisse la température centrale ; chez les petits animaux, le refroidissement central est toujours accompagné de refroidissement périphérique. Donc chez un sujet apyrétique, diminution de la production de la chaleur par l'acétanilide, donc encore, *a fortiori* abaissement plus considérable de la température centrale chez un fébricitant, le dégagement de calorique par la peau n'étant pas augmenté.

Action sur la circulation. — 0 gr. 50 par kilog. chez le chien augmentent l'énergie des battements du cœur, les accélèrent, et augmentent la tension artérielle de trois à quatre centimètres de mercure. Plus tard, ralentissement du cœur et diminution de la tension artérielle.

Sur un cœur de grenouille détaché, dont on entretient les battements au moyen d'une circulation artificielle, l'acétanilide ajoutée au liquide marque encore son action. La fréquence des battements diminue, mais leur énergie augmente.

Action sur la respiration. — Chez le chien, avec la dose toxique ralentissement de la respiration.

Action sur la sécrétion urinaire. — MM. Cahn et Hepp avaient indiqué dans leur première publication, une augmentation très considérable dans la quantité des urines en 24 heures chez un malade atteint de fièvre typhoïde et traité par l'antifébrine, (5,500 c. c. urines). Ils voulaient voir là un effet du médicament.

M. le professeur Lépine nie absolument cet effet,

voyant dans la diurèse un phénomène critique et non un phénomène thérapeutique.

Tous les autres expérimentateurs, après lui, ont signalé l'indifférence du médicament sur le filtre rénal, ou quelquefois une légère diminution dans la quantité des urines. Nous n'avons jamais observé d'action sur la quantité journalière des urines, à part les variations qui se produisent normalement.

Les urines de l'un de nos tuberculeux, traité par l'antifébrine et présentant de la polyurie recueillies chaque jour, n'ont jamais présenté de différence dans la quantité ou la densité bien notable.

Action sur le sang. — Une heure après l'ingestion de l'acétanilide, le sang présente une coloration brun sale. Examiné au spectroscope, on constate la bande d'absorption de la méthémoglobine, identique à la bande signalée par Starkow dans l'empoisonnement par l'aniline. Il n'y a pas d'altération du globule ni du plasma. La quantité de fibrine ne varierait pas.

Les gaz du sang sont aussi modifiés, l'oxygène diminue, l'acide carbonique augmentant (1).

(1) Les chiffres donnés par M. Lépine sont pour le sang artériel

$$\begin{array}{r} \text{O} = 8,32 \\ \text{CO}^2 = 41,52 \\ \text{Az} = 1,96 \\ \hline 51,80 \end{array}$$

Les gaz normaux du sang étant chez le chien, d'après M. le professeur Beaunis :

$$\begin{array}{r} \text{O} = 18,59 \\ \text{CO}^2 = 38,63 \\ \text{Az} = 2,27 \\ \hline 59,49 \end{array}$$

Action sur le système nerveux. — L'acétanilide détermine de la faiblesse, de l'anesthésie, des convulsions, des tremblements. Tous ces symptômes sont sous la dépendance de la moelle, les conducteurs restant sains.

Action sur les sécrétions. — Production de la salivation chez le chien, chez l'homme production de la sueur. L'acétanilide pour M. Lépine est sans action sur la diurèse, elle agirait sur la production de l'urée en augmentant cette substance, ce qui prouverait que le médicament s'oppose seulement à la désassimilation des matériaux non azotés.

Dans leur seconde publication (*Prog. méd.*, 15 janvier).

MM. Cahn et Hepp reconnaissent avoir obtenu les mêmes résultats, émettant en plus l'idée que l'antifébrine agit par l'aniline qu'elle renferme. Weill (*loco citato*) constate la même action de l'acétanilide sur la respiration, la circulation et la sensibilité; seulement pour l'auteur, cette action se fait sentir en premier lieu à la périphérie.

Il croit aussi que la mort est due au refroidissement.

Il a fait ingérer à deux lapins du même poids, dans des conditions identiques, 1 gr. 50 d'antifébrine.

Un lapin, laissé à l'air libre, succomba dans le collapsus après vingt-sept heures, l'autre transporté dans une étuve chauffée à 40° fut trouvé vingt-quatre heures après en très bon état.

L'action de l'antifébrine se porterait sur le bulbe et la moelle dont elle diminuerait la fonction excito-

motrice, diminution prouvée par le collapsus, les troubles dans la respiration et la circulation.

L'action sur le système nerveux périphérique semble indiquée par ce fait, qu'il a vu la contraction des capillaires auriculaires du lapin et le refroidissement de l'oreille survenir après une injection de 1 gramme d'antifébrine. Cette action doit être cependant rattachée en majeure partie au bulbe, centre thermique par excellence.

Enfin, pour M. Weill, les effets de l'antifébrine doivent être rapportés, soit à une altération du liquide sanguin, soit à une action sur le système nerveux, peut-être à ces deux facteurs réunis. Les effets symptomatiques attribuables à l'antifébrine seraient dus à « l'atténuation des échanges et des phénomènes nutritifs, par conséquent abaissement général du taux fonctionnel, hypothermie, analgésie, etc.

En thérapeutique, l'action semble s'adresser uniquement à l'activité exagérée, pathologique, des cellules du bulbe et de la moelle ; les doses toxiques agissant sur l'activité normale des cellules. Ainsi s'expliquerait l'action sur la douleur sans abaissement de température.

Jusqu'à présent les expériences sont poursuivies jusqu'à intoxication de l'animal. Les symptômes se succèdent dans l'ordre suivant : stupeur, parésie ou paralysie du train postérieur, abaissement de la température. Puis la respiration devient irrégulière, à ce moment apparaît le collapsus, l'animal ne sent plus la douleur, l'anesthésie devient complète et l'animal meurt.

La mort arrive après vingt-quatre ou trente-six heures.

Dans sa thèse de doctorat, M. Reyes y Sardina (Paris, mai 1887), cherche à établir quelle est l'action de l'acétanilide, administrée à dose non toxique. Il donne les symptômes dans l'ordre suivant : analgésie, surtout du train postérieur, puis avec une dose plus forte anesthésie complète.

En même temps les réflexes diminuent, leur disparition coïncidant avec le collapsus. Puis il cherche à établir quelles sont les parties du système nerveux atteintes par l'antifébrine.

L'intelligence restant nette, le cerveau est indemne. Peut-on penser à une action sur les nerfs périphériques ? Non, puisque M. le professeur Lépine a démontré que si, après la ligature de l'artère de la patte gauche d'une grenouille, après section de la moelle dorsale, on injecte une forte dose d'acétanilide, le réflexe se produit également dans les deux pattes. Les troubles cardiaques et pulmonaires observés tendraient à localiser l'action du médicament sur le bulbe et la partie supérieure de la moelle.

L'auteur cite l'expérience suivante à l'appui de son dire : section de la moelle dorsale d'un lapin, résolution consécutive du train postérieur suivie d'exagération des réflexes de défense. On injecte des doses progressivement croissantes d'acétanilide. L'exagération des réflexes se prolonge et ne disparaît que peu de temps avant le collapsus.

Cette expérience pour l'auteur tend à prouver que l'action de l'acétanilide sur les réflexes est faible dans

les parties inférieures de la moelle et se fait surtout sentir dans le bulbe.

M. Reyes y Sardina passe ensuite à l'examen du sang, il constate tout d'abord sous l'influence d'une dose toxique de la substance, une diminution de l'oxyhémoglobine qui tombe de 12.50/0, à 5.50/0 en deux heures quinze minutes ; avec des doses non toxiques en deux heures la quantité d'oxyhémoglobine tombe de 12.5 0/0 à 9.5 0/0 et 10.5 0/0 (1 gr. 50 centigr.).

En même temps, on constate au spectroscope la raie de la méthémoglobine, sans destruction globulaire, cette dernière n'apparaissant qu'après deux heures quinze minutes.

Que devient l'acétanilide dans l'économie, les réactions les plus sensibles ne pouvant déceler sa présence dans les urines ? Frappé de la ressemblance qui existe entre les symptômes de l'empoisonnement par l'acétanilide et ceux résultant de l'absorption de l'aniline, l'auteur cherche à démontrer expérimentalement la transformation de l'acétanilide en aniline. Pour ce faire, il empoisonne des lapins avec l'aniline et constate la diminution de la sensibilité et des réflexes suivie de cyanose, de dyspnée et de faiblesse du cœur. (MM. Cahn et Hepp, qui ne sont pas cités par l'auteur, avaient déjà émis cette idée en janvier, ils avaient obtenu avec le sulfate d'aniline un abaissement considérable de la température) (1). La quantité d'oxyhémoglobine a considérablement diminué dans le sang et d'après Starkow, la raie de la

(1) *Progrès médical*, 15 janvier 1887.

méthémoglobine existe. — On ne trouve pas non plus dans les urines trace d'aniline qui s'élimine à l'état d'acides sulfo-conjugués, dont la présence a été constatée par Mueller, après absorption de l'acétanilide.

Donc, pour M. Sardina, l'acétanilide se transforme dans l'économie en aniline et c'est cette dernière substance qui agit sur le sang et le cerveau.

A l'appui de cette théorie et en dernier ressort, l'auteur rappelle que M. Favel de Lyon, en injectant à des chiens du sang d'un autre chien empoisonné par l'acétanilide obtint les mêmes effets que s'il avait injecté du sang normal contenant une faible proportion d'aniline.

Enfin de ces expériences physiologiques que nous ne voulons pas discuter, restant dans les limites que nous nous sommes imposées, l'auteur tire des conclusions thérapeutiques sur lesquelles nous reviendrons dans un chapitre suivant.

CHAPITRE II

Action de l'antifébrine sur la température.

HISTORIQUE

C'est aux docteurs A. Cahn et P. Hepp (1) que revient le mérite d'avoir les premiers étudié l'action thérapeutique de cette substance. Après expériences sur les animaux, ces messieurs l'ont employée dans un certain nombre de pyraxies.

Leurs observations cliniques portent sur vingt-trois cas : huit de fièvre typhoïde, cinq d'érysipèle, deux de rhumatisme, quatre de tuberculose, une d'abcès pulmonaire, une de pyhémie, une de septicémie et une de pneumonie.

Ils ont administré des doses variant de 0 gr. 25

(1) CAHN et HEPP. — *Loc. cit.*

à 2 grammes, cette dose n'ayant pas été dépassée dans les vingt-quatre heures.

Les accidents qui se sont montrés sous l'influence de l'antifébrine sont les suivants : rougeur de la peau, sueurs, sensation de froid.

Chez un typhique la diurèse a été augmentée, les urines atteignirent le chiffre deux mille cinq cents cent. cub. à cinq mille cinq cents.

Ils notent aussi la cyanose de la face et des extrémités, cyanose tout à fait passagère.

0 gr. 25 d'antifébrine correspondant à un gramme d'antipyrine.

M. Lépine (1) recommande de combattre la fièvre au moment de l'acmé ou mieux d'empêcher, si on connaît la marche de la température, l'exacerbation de se produire en donnant 0 gr. 50 d'antifébrine.

A la même époque M. Mouisset, interne de M. Lépine lut, à la société des sciences médicales de Lyon une communication sur l'action de l'antifébrine dans la fièvre typhoïde. L'auteur conclut à l'action antipyrétique de l'antifébrine, signale les mêmes accidents que MM. Cahn et Hepp ; il indique une dose variant de 0 gr. 50 à 2 grammes, cette dernière pouvant être dépassée sans crainte.

L'état général du malade a été amélioré pendant les rémissions, mais il ne faut pas rechercher l'apyrexie complète, sous peine de collapsus.

Il signale de plus une accoutumance des malades au médicament.

(2) LÉPINE. — *Semaine médicale*, n° 47, 1886.

(3) MOUISSET. — *Lyon médical*, n° 45, 1886.

L'antifébrine a été donnée à sept typhiques seulement et dans un cas l'auteur n'a pas craint de dépasser la dose de quatre grammes dans les vingt-quatre heures.

0 gr. 50 d'antifébrine correspondent à un gramme d'antipyrine.

M. Krieger (1) essaie l'acétanilide sur dix-huit fébricitants et il conclut que l'action des médicaments est plus intense chez les typhiques et les paludéens que dans les autres pyrécies.

Enfin M. le professeur Bernheim fait le 15 novembre 1886 une communication à la Société de médecine de Nancy sur l'emploi de l'antifébrine en thérapeutique.

Les essais ont porté sur onze malades fiévreux, les doses ont été de 0 gr. 25 à un gramme.

L'action s'est fait sentir dans un temps compris entre trente et soixante minutes, l'abaissement variant de quatre dixièmes de degré à un degré; une fois seulement un abaissement de 3°5 a été constaté.

Le plus souvent M. Bernheim a obtenu un abaissement de 1°, rarement moins de un demi-degré.

La température la plus basse s'est produite entre la première et la quatrième heure après l'administration du médicament, le chiffre deux étant le plus fréquent.

La durée totale de l'abaissement a été en moyenne de cinq à six heures.

Les symptômes qui ont accompagné l'action de l'antifébrine ont été les suivants :

(1) KRIEGER. — *Centralb. für Klin. med.*, n° 44.

Sueurs chez cinq malades, quelquefois profuses et cyanose.

Contre les sueurs, M. le Professeur Bernheim a employé le sulfate d'atropine à la dose de un milligramme et il a vu les sueurs disparaître rapidement.

Il a observé en outre dans les onze cas décrits trois frissons.

Une fois, le frisson violent a coïncidé avec la réascension brusque de la température (2°5 en une heure).

Une fois, il a coïncidé avec une réascension lente (1° en une heure).

Enfin un enfant de dix ans atteint de fièvre typhoïde est tombé dans le collapsus après avoir pris 0 gr. 25 d'antifébrine ; au bout d'une heure la température était remontée n'ayant pas atteint le chiffre 36° (36°6).

Nous avons donné l'antifébrine à un grand nombre de malades atteints de fièvre typhoïde, de tuberculose, de rhumatisme articulaire et nous avons recueilli soixante-dix tracés pris d'heure en heure.

Nous allons analyser l'action des différentes doses, l'influence de la méthode d'administration, les accidents qui peuvent survenir, puis nous passerons en revue l'action du médicament au point de vue clinique sur les différents symptômes et nous traiterons de son indication dans les diverses maladies.

Trente et une fois nous avons administré l'antifébrine à la dose de 0 gr. 25, les résultats obtenus sur la chute de la température ont été les suivants :

7 fois la température est descendue de 1°;

6 fois de 1°5;

6 fois de 2°;

6 fois de 2°5;

1 fois de 2°7;

2 fois de 3°;

2 fois de 8/10;

1 fois de 6/10.

Donc vingt et une fois sur trente et un cas, la température a été abaissée de plus de un degré.

Quand la température est tombée de 3°, deux fois elle était à 40° et une autre fois à 40°3.

Quand la température est tombée de 2°7, la température était à 39°6.

Lorsque la chute a été de 2°5 (6 fois) :

1 fois la température était à 40°;

4 fois la température était supérieure à 39°;

1 fois seulement elle était à 38°6.

Lorsque la chute a été de 2° :

2 fois la température était à 40°;

1 fois supérieure à 39°;

1 fois à 39°;

2 fois à 38°.

Lorsque la chute a été de 1°5, une fois seulement elle était à 40°, deux fois supérieure à 39° (39°4).

Lorsque la chute a été de 1°, une fois seulement elle était à 39°5.

D'où il semble résulter que, plus la température est élevée, plus l'antifébrine a d'action.

14 fois nous avons donné l'antifébrine dans la fièvre typhoïde à la dose de 0 gr. 25.

3 fois la température a été abaissée de 1°, la tem-

pérature au moment de l'administration étant à 39°4, 40°, 39°5.

2 fois l'abaissement a été de 1°5, la température étant à 39°4 et 40°;

1 fois de 1°8, elle était à 39°6.

3 fois de 2°, la température étant à 40°.

3 fois de 2°5, la température étant à 40°8, 39°6, 39°5.

2 fois de 3°, la température étant à 40°.

La température a donc été abaissée de plus d'un degré et demi 9 fois sur 14.

Le plus souvent, l'action de l'antifébrine s'est fait sentir trois quarts d'heure ou une heure après l'administration, deux fois seulement une demi-heure après; la marche de la température a été la suivante dans les tracés que nous avons recueillis.

Généralement l'abaissement le plus fort s'est fait après la première heure qui a suivi l'administration. Bien souvent la température est tombée de un degré surtout si elle était élevée, dans la seconde heure la chute est un peu moins forte, puis la température ne décroît que de quelques dixièmes (deux à cinq dixièmes) jusqu'à épuisement de l'action du médicament.

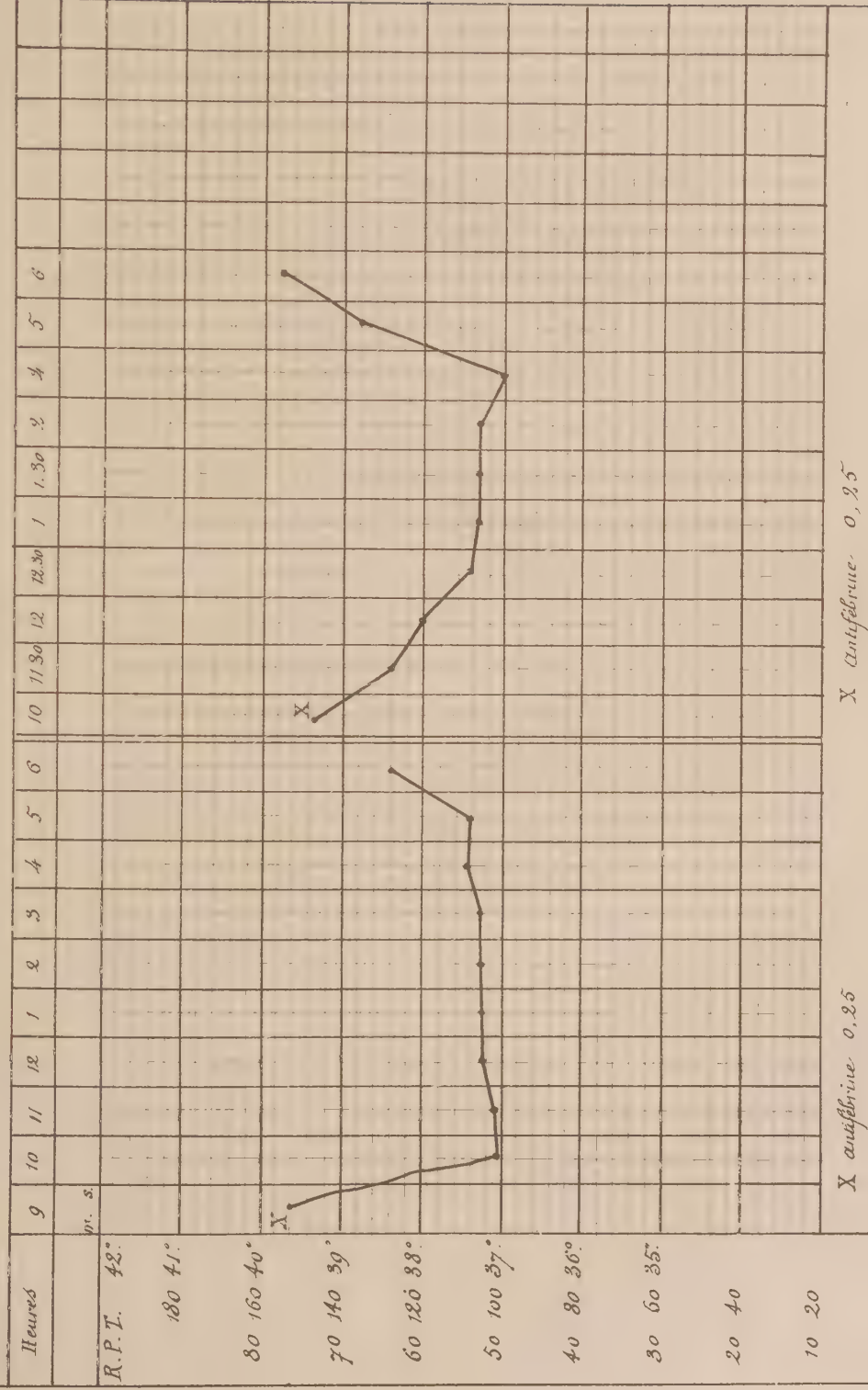
Dans deux cas seulement, nous avons pu observer un état stationnaire de la température. Dans tous les autres tracés, la température décroît; et arrivée à son maximum d'abaissement, elle reprend immédiatement sa marche ascendante (voir tracés 1 et 2).

Le malade qui a fourni le tracé n° 1 avait 40° chaque jour à cinq heures du soir.

Rarement aussi nous avons constaté une descente

N°.

Tuberculose Tracés 1 et 2



Brusque de la température (voir tracé n° 1). Une fois avec la dose de 0 gr. 25, le maximum d'abaissement a été obtenu après la première heure, une fois seulement aussi après la deuxième heure (voir tracé n° 3).

L'ascension de la température toujours un peu plus rapide que la descente se fait aussi généralement d'une façon lente. Rarement la température est remontée brusquement à son point de départ et plus souvent la température s'est élevée par dixièmes ; *chaque fois que la chute a été brusque, la réascension s'est faite d'un seul coup* (voir tracés 3 et 4).

Un seul cas a fait exception (voir tracé n° 1).

Le maximum d'abaissement a été obtenu dans vingt-cinq cas :

1 fois après 6 heures,
1 fois après 5 heures,
3 fois après 4 heures,
13 fois après 3 heures,
1 fois après 2 h. 30,
4 fois après 2 heures,
2 fois après 1 heure.

le chiffre trois étant le plus fréquent.

La durée de l'abaissement total, c'est-à-dire le temps que la température a mis pour atteindre de nouveau son point de départ, a été, dans vingt-cinq cas, de :

10 heures = 1 fois,
9 heures = 1 fois,
7 heures = 2 fois,
6 heures = 8 fois,
5 heures = 4 fois,
4 h. 30 = 2 fois,
4 heures = 5 fois,
3 heures = 1 fois,
2 h. 30 = 1 fois.

Chez certains malades, nous avons administré la dose de 0 gr. 25 plusieurs fois dans la journée et nous avons remarqué les phénomènes suivants qui peuvent expliquer les insuccès signalés par plusieurs auteurs (Mouisset de Lyon, etc.).

1° Si on administre une seconde dose d'antifébrine au moment de l'abaissement maximum, cette dose sera sans action, c'est-à-dire qu'elle n'augmentera pas la descente de la température et ne retardera pas son ascension (tracé n° 5).

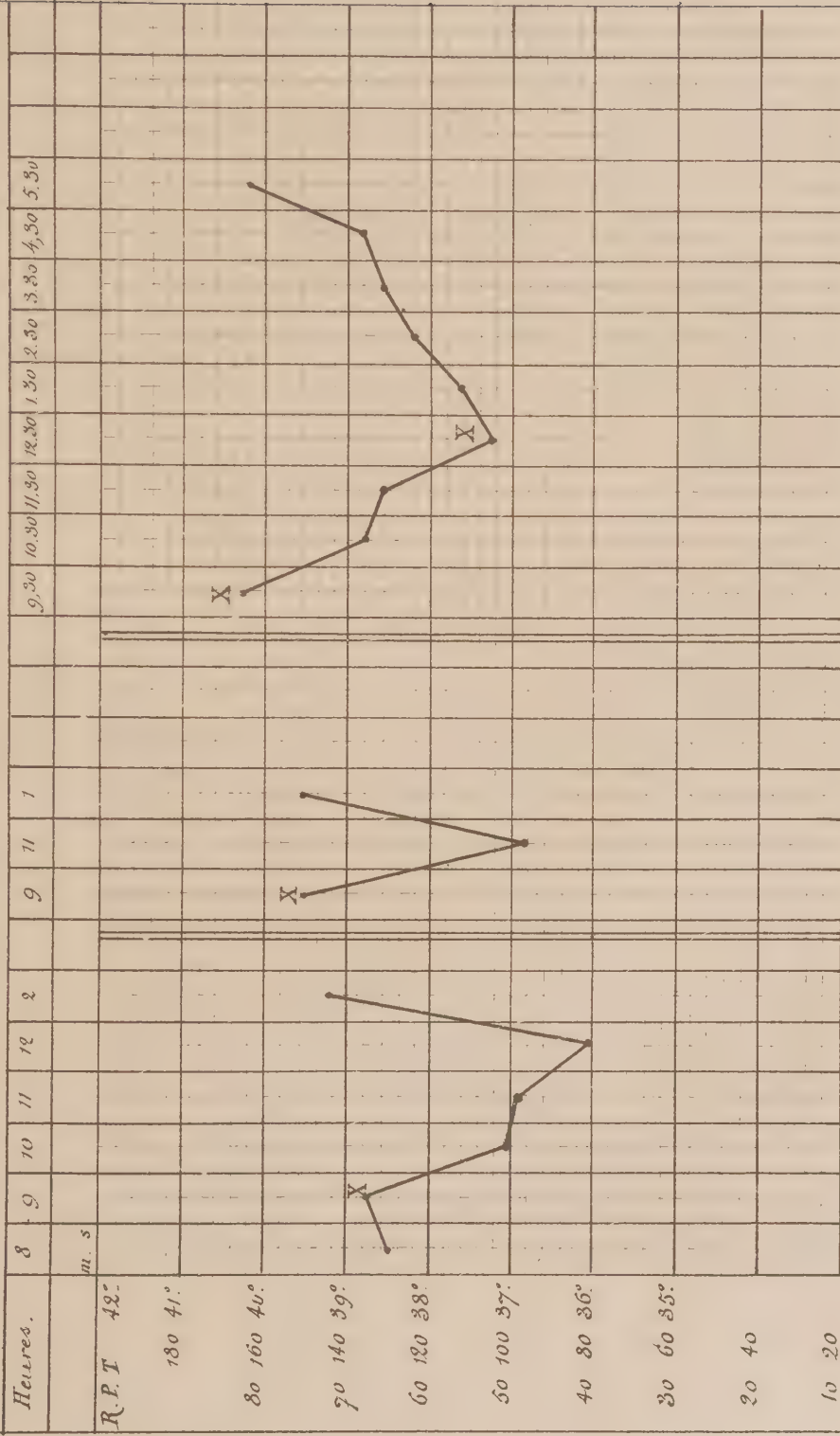
2° Si on donne cette seconde dose pendant la réascension, cette seconde dose sera sans action, ou abaissera peu la température et l'abaissement sera de courte durée (tracés 6 et 7).

3° Pour obtenir un effet par une seconde dose, il faut la donner au moment où la température est revenue dans le voisinage de son point de départ ou bien donner une dose double de la première.

Huit fois nous avons répété l'expérience, huit fois ces faits ont été confirmés. Nous avons retrouvé ce fait dans les tracés donnés par le D^r Snyers, dans deux des tracés de MM. Cahn et Hepp, enfin nous l'avons constaté dans les tracés que M. le Professeur Bernheim nous a communiqués.

Dans tous les cas où nous avons administré l'antifébrine à une dose de 0 gr. 25, nous avons obtenu une action marquée puisque trois fois seulement l'abaissement a été inférieur à un degré et n'a jamais été inférieure à un demi-degré. Jamais nous n'avons constaté l'irrégularité d'action que M. le professeur Dujardin-Beaumetz attribue au médicament et cependant en dehors de nos tracés nous

N^o Granulie Tracé 3 Tracé 4 Fièvre typhoïde Tracé 5 Fièvre typhoïde



X antifebrine 0,25 X antifebrine 0,25 X antifebrine 0,25

N°

Tracé 6 fièvre typhoïde

Tracé 7 fièvre typhoïde

Heures

R.P.T. 42°

180 41°

80 160 40°

70 140 39°

60 120 38°

50 100 37°

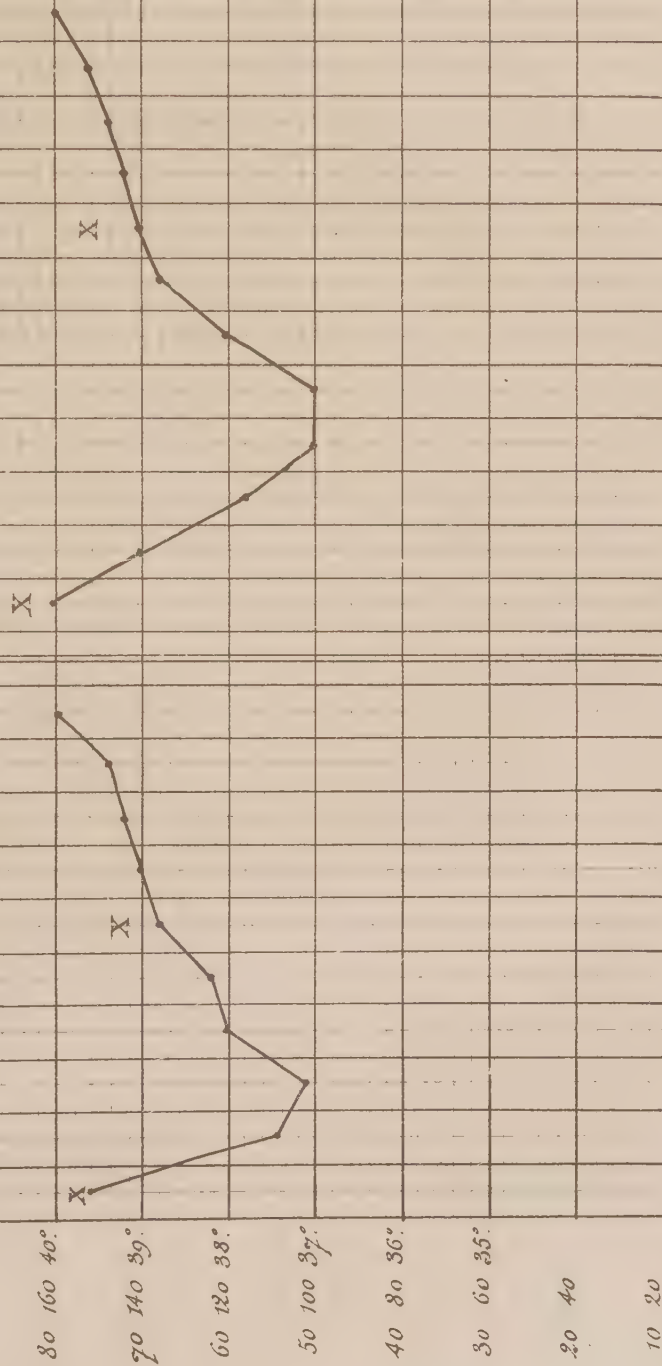
40 80 36°

30 60 35°

20 40

10 20

M. S.



avons vu, dans le service de M. le professeur Bernheim, administrer l'antifébrine un très grand nombre de fois.

Du reste, en jetant un coup d'œil sur le tracé n° 8, on se rendra compte de l'action de 0,25 centig. administrés chaque jour à un jeune garçon âgé de quinze ans, atteint d'une tuberculose à marche aiguë. Une seule fois dans ce tracé, l'antifébrine ne semble pas avoir agi sur la température du soir, la raison en est que le médicament administré trop tôt avait épuisé son action à cinq heures, moment où la température du soir fut prise.

Avec la dose de 0 gr. 50, nous avons obtenu des effets identiques, jamais l'action n'a fait défaut. Nous avons toujours obtenu les mêmes effets qu'avec la dose de 0 gr. 25, mais les abaissements ont été plus forts dans la majeure partie des cas.

L'action s'est toujours fait sentir après la première heure qui a suivi l'administration du médicament sauf dans un cas.

L'abaissement maximum a été de 4° (de 39°4 à 35°3) et est survenu après quatre heures, l'abaissement minimum a été de 1° survenu après quatre heures, le minimum d'action coïncidant avec la température la plus basse.

La durée de l'abaissement a été en moyenne plus longue, dans deux cas seulement la température a atteint de nouveau son chiffre en moins de cinq ou six heures ; dans un cas elle a dépassé dix heures.

Chez l'un des deux malades (fièvre typhoïde), la température a atteint son degré primitif entre la

troisième et la quatrième heure. L'élévation a été accompagnée d'un violent frisson.

L'action s'était fait attendre une heure trente minutes et s'est fait brusquement sentir, la température tombant d'un seul coup de 39° à 37° . Elle est restée stationnaire pendant une heure, puis brusquement elle est montée à $39^{\circ}4$.

Chez le second malade, l'abaissement a été faible (1°) survenant deux heures après l'administration du médicament; entre la deuxième et la troisième heure la température était remontée à son chiffre (voir tracé 9).

Le mécanisme de l'action a été le même que pour les doses plus faibles, seulement la chute qui s'est produite dans la première heure a toujours été plus forte (de $1^{\circ}5$ à 3°), pendant la seconde heure, la descente s'effectuait encore, mais par dixièmes.

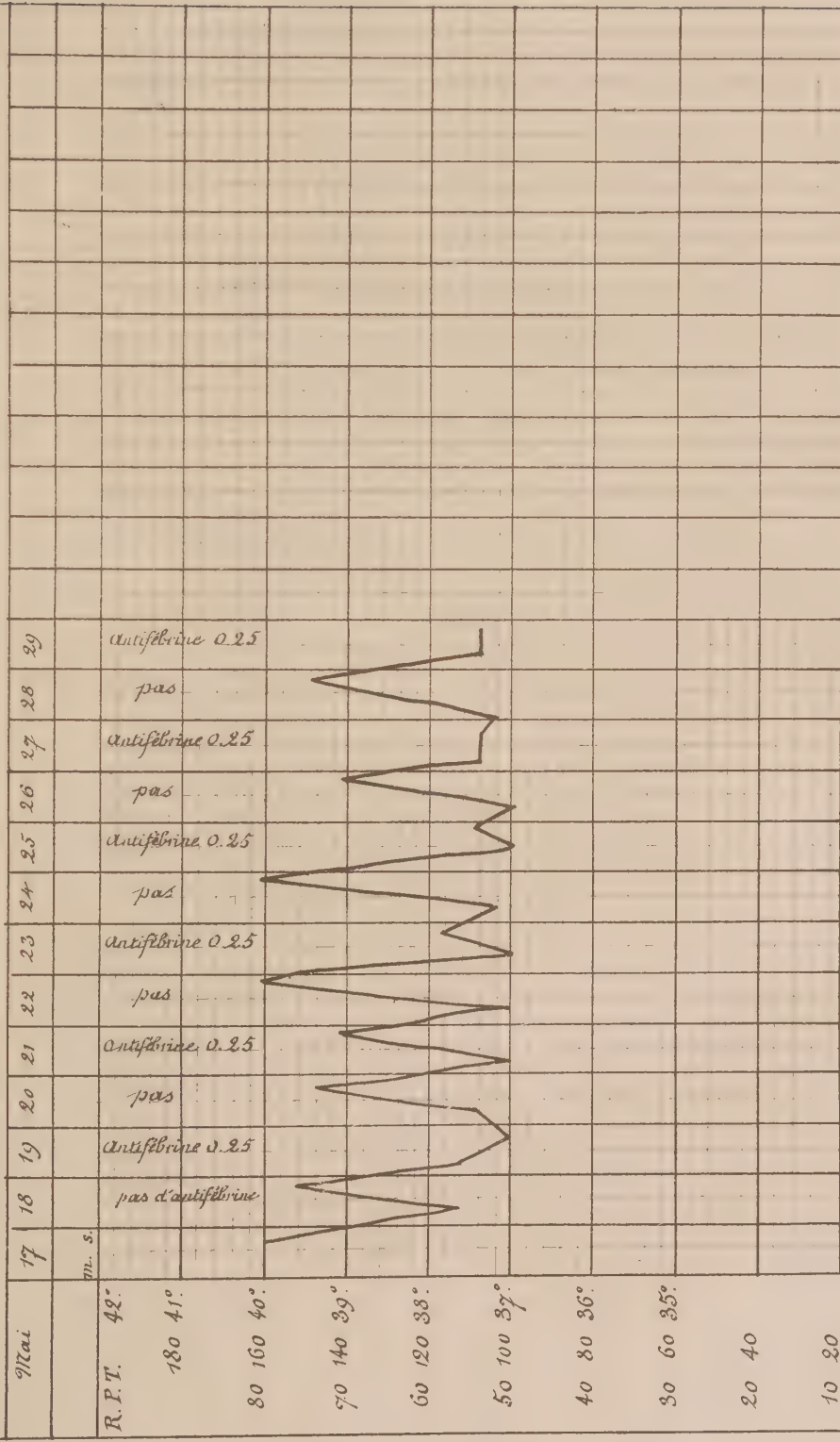
Avec cette dose nous avons obtenu un abaissement de $4^{\circ}1$, la température est tombée à $35^{\circ}3$, sans produire de collapsus. Le malade se trouvait très bien, et il est resté levé toute la journée, sans ressentir aucun malaise (tracé 10).

Jamais avec cette dose nous n'avons eu d'accidents si ce n'est un frisson que l'on peut à la rigueur expliquer par l'action brusque et pas assez prolongée de l'antifébrine sur le centre thermique.

Il est très facile d'obvier à cet inconvénient lorsqu'on veut agir sur la température des malades qui résistent aux faibles doses, ou lorsqu'il y a indication d'obtenir sûrement et rapidement un abaissement marqué du degré thermique. Au lieu de donner 0 gr.50 en une seule dose, on les donne en

N°

Tuberculose à marche aigue



Tracé 8

deux fois à une demi-heure ou une heure d'intervalle.

L'action de la seconde dose s'ajoute à l'action commençante de la première dose, on ramène ainsi la température à la normale non plus brusquement, mais insensiblement par dixièmes de degré.

La température dans douze de nos observations n'a pas dans sa chute dépassé plus d'un degré à la fois, et cependant nos observations ont porté sur des malades atteints des mêmes affections.

Et même un fait à signaler, chez un de nos malades atteints de tuberculose à marche aiguë, ce mode d'administration seul a pu produire un effet. Chez ce tuberculeux, des doses de 2 grammes produisaient un abaissement insignifiant de la température ; 1 gramme en deux paquets à une heure d'intervalle a produit un abaissement de 3°5.

Rarement nous avons été obligé d'employer des doses supérieures à 0 gr. 50. Cependant dans ce cas de tuberculose à marche aiguë, à température oscillant entre 40° et 41°, nous avons administré la dose de 1 gramme et même 2 grammes.

Chez ce malade très résistant, la dose de 0 gr. 50 n'avait produit au début qu'un abaissement de 1° à 1°5 ; 1 gramme d'antifébrine administré en une seule dose a produit un abaissement de 4° survenu en quatre heures (à neuf heures, 40°4 ; à une heure, 36°2). Neuf heures après l'administration du médicament la température n'avait pas encore atteint 40° (à six heures, 39°4). L'expérience répétée plusieurs jours de suite a toujours donné des résultats identiques.

Nous avons ensuite administré la dose de 1 gramme

en deux fois à une heure d'intervalle, nous avons obtenu des abaissements aussi forts, moins brusques, mais aussi d'une durée plus longue, la température regagnant son chiffre de 40° par dixièmes, l'ascension n'atteignant un degré que dans la dernière heure. Chez ce malade soumis pendant plus de un mois au médicament, jamais nous n'avons observé d'accoutumance. Un seul fait nous a frappé, plus il avance dans sa maladie, plus l'antifébrine a d'action. Actuellement la dose de 0 gr. 50 produit un abaissement de 4° alors que 2 gr. dans 24 heures n'avaient pas abaissé la température au-dessous du chiffre 38°.

Jamais, sauf un seul cas dans nous n'avons pu observer avec les doses de 0 gr. 50 et de 1 gramme un état stationnaire de la température minima. Le tracé a toujours représenté une courbe définie, la température décroissant progressivement et remontant de même sans s'arrêter : sur les tracés (sauf les exceptions citées plus haut) on peut voir la durée effective de l'action de l'antifébrine en comptant les heures du moment de l'administration jusqu'au moment de la température minima. Quelles que soient les doses employées, le maximum d'action s'est fait sentir après quelques heures, le chiffre 3 étant le plus fréquent ; après lui pour l'administration de la dose en deux fois vient le chiffre 4, le plus fréquent dans ce mode d'administration.

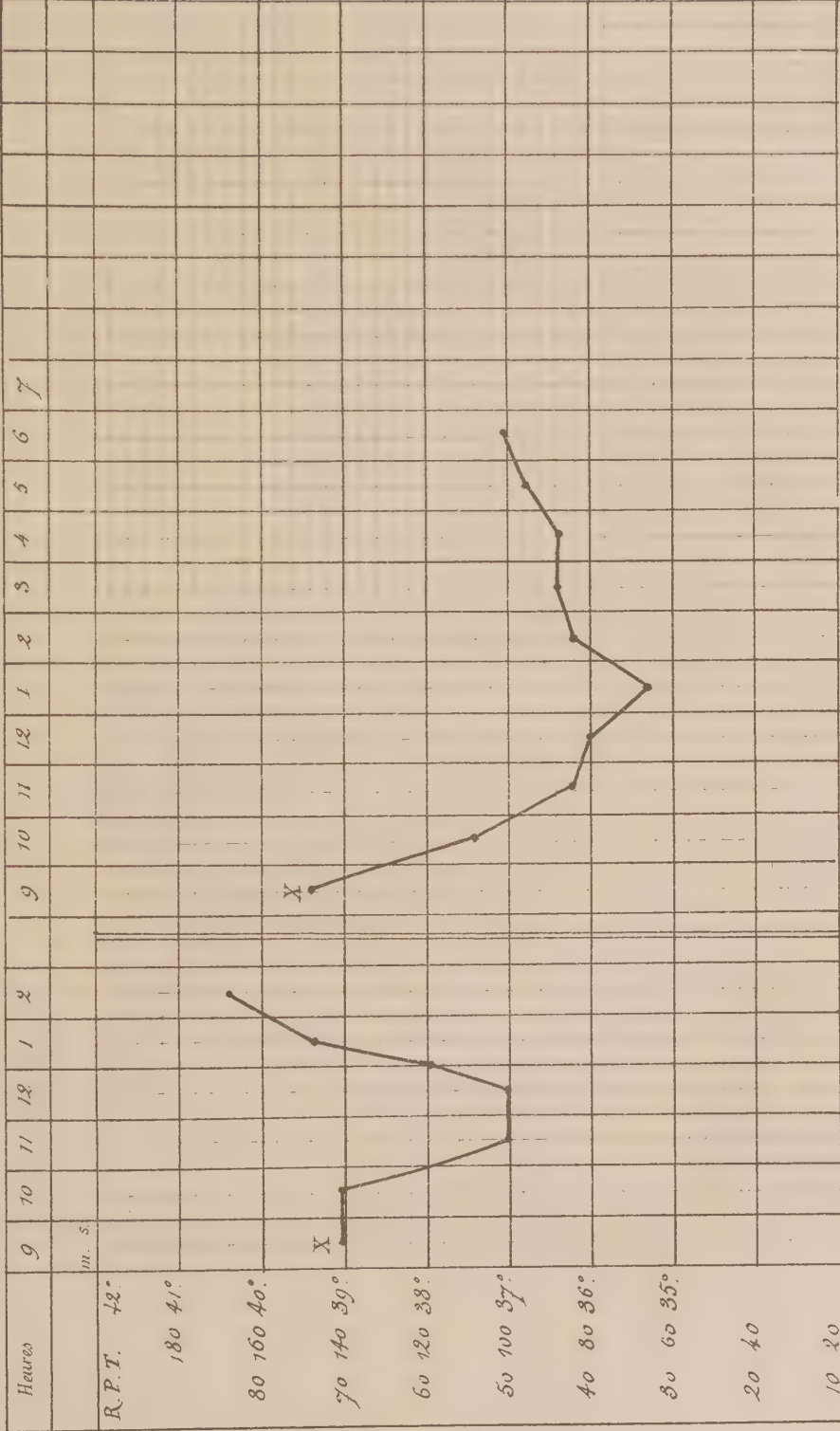
Jamais nous n'avons vu de cas où l'action de l'antifébrine fit défaut. Aussi sommes-nous étonné des résultats obtenus par M. Mouisset (1), interne de M.

(1) MOUISSET. — *Lyon-Médical* du 7 nov. 1886.

N°

Fièvre typhoïde tracé 9

Tracé 10 Tuberculose



antifébrine 0,50

antifébrine 0,50

le professeur Lépine, qui avec des doses d'antifébrine très élevées, jusqu'à 4 gr. 20 dans les vingt-quatre heures n'a pu amener à 37° la température chez sept typhiques en expérience, nous ne pouvons nous en rapporter qu'aux tracés publiés ; dans les observations les températures n'étant pas indiquées. Après examen de ces tracés de la méthode employée, nous ne pouvons qu'admettre les hypothèses suivantes :

1° L'emploi d'un médicament impur.

2° L'emploi simultané des bains froids et de l'acétanilide.

3° L'observation peu rigoureuse de la température aux différentes heures de la journée. En effet la température était prise chaque trois heures.

Il est évident qu'on ne peut établir de tracé précis dans ces conditions alors que la température décroît ou croît sans s'arrêter.

Dans un seul cas la température a été prise plus régulièrement, mais 0 gr. 50 d'antifébrine avaient été associés à 1 gramme d'antipyrine, ce qui n'empêche pas M. Mouisset de conclure qu'une apyrexie complète ne pourrait être recherchée sans danger.

Dans les tracés des soixante-dix malades (auxquels nous avons administré l'antifébrine plusieurs fois dans la journée) nous n'avons jamais obtenu un abaissement dépassant douze heures. M. Weill, dans sa thèse inaugurale (1), dit avoir obtenu dans un cas de fièvre typhoïde, première période, avec une dose de 0 gr. 50, un abaissement de 39°5 (température du matin) à 37°6 (température du soir) et le lende-

(1) WEILL. — *Loc. cit.*

main matin une température de 37°8. Une autre fois il a ramené une température de 41°4 (soir du 7 novembre), à 36°8 (matin du 8 novembre) sans indiquer la nature, la marche et la durée de la fièvre typhoïde traitée.

Les accidents que nous avons vu survenir après l'administration de l'antifébrine sont ceux déjà signalés. Sueurs, cyanose, frisson et syncope.

Les sueurs se sont produites indifféremment avec les doses de 0 gr. 25 et de 0 gr. 50. Généralement elles ont débuté par la face pour s'étendre ensuite à la poitrine et se généraliser.

Quelquefois nous n'avons observé qu'un léger degré de moiteur, d'autres fois des sueurs localisées à la face coïncidant avec une légère pâleur des téguments, enfin nous les avons vues assez abondantes pour obliger le malade à changer plusieurs fois de linge. Jamais ces sueurs n'ont été en rapport avec les doses employées; avec 1 et 2 grammes d'antifébrine, elles ont été légères, avec 0 gr. 25, la transpiration s'établissait abondante. Le moment de leur apparition a coïncidé avec le moment d'action de l'antifébrine (sans chute brusque) ou bien elles ont accompagné le maximum d'abaissement ou bien encore ont apparu pendant la réascension, accompagnées ou non de cyanose. Leur durée a été de quelques minutes pour les sueurs légères à deux ou trois heures pour les sueurs abondantes.

Au point de vue des sueurs, nous avons observé soixante-seize malades. Vingt-huit ont eu des sueurs, soit un peu plus du tiers. M. le professeur Bernheim, dans sa communication du 15 novembre,

avait déjà préconisé l'emploi du sulfate d'atropine à la dose de un milligramme contre ces sueurs, nous l'avons administré depuis, le faisant précéder ou suivre l'administration de l'antifébrine. Dans la majeure partie des cas, la réussite a été complète ; dans quelques-uns seulement, l'atropine n'a pas arrêté complètement la transpiration.

Nous avons observé la cyanose à tous les degrés, depuis la teinte légèrement plombée jusqu'à la coloration asphyxique du visage. Elle occupait la face et les extrémités.

A la face elle débute généralement par les ailes du nez, puis apparaît sur les lèvres.

Dans les cas légers tout s'est borné là ; dans d'autres cas la cyanose a envahi progressivement toute la face et les extrémités. Les dernières phalanges et les ongles présentaient une teinte bleue fortement accentuée.

Ce symptôme s'est montré aussi bien avec les doses de 0 gr. 25 qu'avec les doses supérieures à 0 gr. 50. Généralement il se développe au moment de l'action et persiste plusieurs heures, en moyenne de deux heures trente à trois heures. Jamais il ne s'est accompagné d'accident nécessitant la suppression du médicament.

La fréquence a été relativement faible, nous n'avons constaté la cyanose que dans un sixième des cas, douze fois sur soixante-douze malades. Dans ce nombre nous n'avons vu qu'un seul cas de cyanose étendue à toute la face ; c'était chez une malade atteinte de névralgie dans le cours d'une grossesse, après l'administration de trois grammes d'antifé-

brine. La coloration de la peau a duré quatre heures sans aucune complication.

Nous sommes absolument de l'avis de M. le professeur Lépine, cette cyanose est peu inquiétante ; on doit l'attribuer à une influence du médicament sur le réseau sanguin sous-muqueux et non pas comme le veut M. Reyez y Sardina à la formation de la méthémoglobine ou à la diminution de l'oxyhémoglobine. D'autant plus que la teinte cyanique apparaît avec des doses très faibles (0 gr. 25) qui ne peuvent former que des quantités négligeables de méthémoglobine. Du reste ce dernier auteur base son opinion sur une expérience qu'on ne peut regarder comme suffisante pour expliquer la cyanose. En effet, il injecte à des lapins du poids de 1 kil. 500 à 1 kil. 900 des doses d'antifébrine variant de 0 gr. 50 à 1 gr. 50 et il constate des diminutions de l'oxyhémoglobine allant de 4 à 1,5 sur 12,5, chiffre normal.

Cette expérience ne peut servir à expliquer les changements qui s'opèrent chez l'homme, la dose injectée à des lapins étant toxique pour ces animaux et sans action nocive pour l'homme.

M. le professeur Bernheim, dans son travail, publie déjà les observations de trois malades ayant eu des frissons après l'administration de l'antifébrine.

Les trois malades étaient atteints de fièvre typhoïde. Deux fois le frisson a paru coexister avec une réascension rapide de la température, une fois le frisson apparut avec la cyanose et dura deux heures bien que la réascension fût lente.

MM. Cahn et Hepp ont aussi observé un frisson

avec une dose trop forte (?) chez un malade atteint de fièvre typhoïde.

Le Dr Snyers (*loco citato*) a rapporté l'observation d'un malade atteint de fièvre typhoïde qui, après l'administration de un gramme d'antifébrine en deux fois, eut un frisson violent. Il se produisit au moment où la température s'élevait brusquement de 37° à 39° entre la cinquième et la sixième heure qui suivit l'administration de la première dose.

Pour notre compte, nous n'avons observé des frissons que deux fois chez le même malade. C'était encore un typhique.

La première fois, après une dose de 0 gr. 50, la température était brusquement tombée de 39° à 37°, puis était remontée à 39°4 en une heure. Le frisson se produisit, au moment de la réascension, très violent et dura trente minutes.

La seconde fois, avec une dose de 0 gr. 25, la température était tombée de 40° à 37° en trois heures.

Le frisson s'est prolongé pendant deux heures jusqu'au moment où la température a atteint 38°. La réascension n'a pas été brusque, puisque, deux heures après, la température n'était qu'à 39°. Ce sont les deux seuls cas de frisson que nous ayons pu observer dans le grand nombre de fois que nous avons vu administrer l'antifébrine.

Une fois seulement nous avons observé une syncope après 0 gr. 25 d'antifébrine donnés à une tuberculeuse à la période extrême de la maladie (trois jours avant la mort).

M. le professeur Bernheim a observé un seul cas de collapsus survenu après une dose de 0 gr. 25 d'an-

tifébrine chez un jeune malade de dix ans. La température est descendue à 36°6 et une heure après elle était à 39°6 sans symptômes bien graves.

MM. Cahn et Hepp ont aussi observé un collapsus survenant après une dose de 0 gr. 50 donnée à un typhique débile.

M. Dujardin-Beaumetz (thèse de Reyez y Sardina) a eu un cas de collapsus avec une chute de 4° chez un malade atteint de fièvre typhoïde grave avec rechutes multiples. Le malade a été rapidement réchauffé par les injections d'éther et les frictions cutanées.

M. Reyez y Sardina ajoute cette phrase que nous nous contenterons de rapporter sans commentaires.

Ces cas ne sont pas rares, et dans l'un d'entre eux bien connu du public, chez un individu atteint de pneumonie, on vit survenir du collapsus à la suite de l'administration de l'acétanilide.

En résumé les frissons n'ont jamais apparu que dans la fièvre typhoïde et après des doses faibles.

Le collapsus s'est produit deux fois dans la fièvre typhoïde, une fois dans une fièvre typhoïde grave après 0 gr. 50, une fois dans une fièvre typhoïde, après l'administration de 0 gr. 25 ; enfin dans un cas de pneumonie (sans indications), maladies qui frappent entre toutes le système nerveux.

Enfin nous avons observé un cas d'ivresse avec nausées ayant duré quatre heures après une dose de 2 grammes donnée à une hémiplegique.

Jamais dans les pyrécies nous n'avons observé l'accoutumance signalée par M. Mouisset et cepen-

dant plusieurs de nos malades ont pris de l'antifébrine pendant un ou deux mois. A ce propos nous relèverons une des preuves données par l'interne de M. le professeur Lépine, parce que nous avons observé un fait semblable.

Chez un malade, atteint de fièvre typhoïde et traité par l'antifébrine à la dose de 0 gr. 50 par jour, le vingt-deuxième jour de la maladie après la suppression du médicament pendant vingt-quatre heures, la chute de la température avec la même dose a été plus grande.

Ce fait s'est produit chez un de nos typhiques ; le vingt-deuxième jour sans interruption du médicament, nous avons eu une descente plus forte et d'une durée plus grande que les jours précédents. Le lendemain, la température était à 37° le matin et 37°8 le soir sans antifébrine. La défervescence naturelle s'était ajoutée à l'action du médicament.

CHAPITRE III

Action sur la circulation.

L'action de l'antifébrine sur le pouls n'est pas très grande. Le nombre des pulsations diminue quand la température baisse, mais la diminution a été rarement en rapport avec l'abaissement de la température. Nous avons vu le pouls rester à 120 alors que la température n'était qu'à 37° ou bien encore le pouls à 84, la température étant à 40°.

Quant aux modifications du pouls sensibles à la main, elles ne sont pas bien marquées non plus. Quatre fois dans toutes nos observations nous avons pu constater un ralentissement du pouls accompagné de mollesse. Le pouls dans ces cas était petit, le choc en était très faible. Il s'agissait de quatre malades atteints de fièvre typhoïde. Deux fois seulement chez le

même malade nous avons trouvé un pouls vibrant. Du reste, les tracés sphymographiques que nous avons pris ne nous ont pas montré que l'antifébrine eût une action bien nette sur les caractères du pouls.

Quelques expérimentateurs (Cahn et Hepp) ont cependant signalé une légère diminution dans le diérotisme, diminution due probablement à l'abaissement de la température par le médicament.

Nous avons administré une fois l'antifébrine à la dose de 0 gr. 50 à 0 gr. 75 par jour à un malade atteint de fièvre typhoïde et ayant chaque jour des hémoptysies assez abondantes. Nous n'avons pas pu arrêter l'hémorragie. La coloration rouge vermeil du sang ne changeait pas après l'ingestion de l'antifébrine.

Action sur la respiration. — Nous n'avons jamais observé ces changements bien marqués dans le rythme ni dans le nombre des mouvements respiratoires; malgré un abaissement thermique très grand, les mouvements respiratoires étaient aussi précipités.

CHAPITRE IV

De l'antifébrine dans la tuberculose.

En France, on s'est généralement peu occupé de l'emploi de l'antifébrine dans la tuberculose.

M. le professeur Bernheim avait espéré obtenir une action efficace de l'administration de l'antifébrine au début de cette maladie.

Nous avons donné l'antifébrine à des tuberculeux à toutes les périodes de la maladie et les faits ne sont pas venus confirmer les espérances.

Dans les cas à marche lente, quelquefois nous avons vu la température tomber après quelques jours d'administration de l'antifébrine, mais nous n'osons rapporter cette défervescence à l'action du médicament. L'acétanilide comme antithermique a toujours réussi dans cette maladie.

Les doses ont été le plus souvent de 0,25 centig. ; la chute de la température était très marquée, mais l'évolution n'était nullement enrayée dans sa marche (voir tracé 8). Bien rarement aux heures d'apyrexie, nous avons observé une modification dans l'état général. L'appétit n'augmentait pas, la langue était la même et le malade ne sentait aucun changement.

Plusieurs fois seulement nous avons pu procurer aux malades une nuit bonne en supprimant avec l'antifébrine les sueurs nocturnes. En administrant le médicament le soir, la fièvre ne se produisait pas et les sueurs disparaissaient ou n'apparaissaient le lendemain matin qu'au réveil.

Depuis plus de deux mois, nous administrons chaque jour 1 gr. d'antifébrine à un malade atteint de tuberculose à marche aiguë, la température se maintenant matin et soir dans les environs de 40° et 41°. Chaque jour nous obtenons un abaissement marqué du degré thermique, sans pour cela avoir pu enrayer la marche de l'affection. Nous avons toujours donné les doses de 0 gr. 25 et 0 gr. 50, sauf dans ce dernier cas où nous donnons 0 gr. 50 matin et soir. Le meilleur moment pour l'administration de l'antifébrine est le soir quand la température commence à monter, on peut doubler la dose si la température se maintenait constamment à un chiffre élevé sans risquer d'accidents.

Malgré les craintes émises par M. le professeur Lépine, nous n'avons jamais eu de collapsus et cependant dans un cas la température est descendue à 35°. Jamais nous n'avons observé de frissons. Les

sueurs ne sont pas plus fréquentes que dans les autres pyraxies. Une seule fois nous avons vu une syncope se produire après une dose de 0 gr. 25 chez un malade à la période ultime de la maladie.

M. le docteur Scherbakoff (1) a essayé comme nous l'antifébrine dans la tuberculose et a constaté aussi son inefficacité sur le processus local.

(1) Congrès de médecins russes, 1887.

CHAPITRE V

De l'antifébrine dans la fièvre typhoïde.

C'est surtout dans cette maladie que l'antifébrine a été essayée comme antithermique.

Les uns ne lui ont reconnu aucun pouvoir sur la maladie, ne la regardant que comme un médicament symptomatique (Cahn et Hepp), les autres veulent en faire un médicament ayant une action marquée sur l'affection, un succédané des bains froids (Lépine) ; enfin M. Dujardin-Beaumetz, s'en rapportant aux expériences de M. Reyes y Sardina rejette d'une façon absolue ce médicament du traitement des pyrexies.

Le professeur Lépine a toujours trouvé ses malades améliorés aux heures d'apyrexie et il donne les règles suivantes pour l'administration du médica-

ment : au-dessus de 38°, 0 gr. 50 d'antifébrine ; à 38° 5, 0 gr. 50 *bis* à une demi-heure d'intervalle et cela seulement, dans les périodes d'ascension et d'état de la fièvre typhoïde. Depuis six mois, il a traité vingt fièvres typhoïdes, dont quelques-unes très graves et n'a eu que deux décès par hémorragie et broncho-pneumonie. M. Dujardin-Beaumetz (Société de thérapeutique du 22 décembre) refuse à l'antifébrine un pouvoir antithermique utile. Son élève, Dr Reyes y Sardina, concluant de ses expériences sur des lapins veut que l'antifébrine cause des altérations sanguines graves « chez des individus où le liquide sanguin suffit à peine aux multiples combustions produites par la fièvre. »

Pour nous l'antifébrine est sans action sur la marche et la durée de la fièvre typhoïde. Au moment de l'apyrexie, la stupeur qui n'est pas due à la fièvre, mais à l'action du poison typhique sur des centres nerveux, est toujours restée la même dans les périodes ascendante et stationnaire de la maladie. Nous avons même observé du subdélire pendant que la température était à 37°. La langue n'était pas plus humide, la fixité du regard n'était pas changée, l'intelligence était toujours aussi lente après qu'avant l'administration de l'antifébrine. Une seule fois, nous avons vu le retour de la salive, des larmes, le rire coïncidant avec un regard intelligent, suivre l'administration de 0 gr. 50 d'antifébrine. Seulement le malade était au vingt-deuxième jour de sa maladie et la défervescence naturelle s'est produite deux jours après.

Les doses indiquées par M. le professeur Lépine

et par M. Mouisset, son interne, ont été de 0 gr. 50 à 4 gr. 25 dans les 24 heures. MM. Cahn et Hepp ont donné une moyenne de 1 gr. par jour. Nous n'avons donné, comme l'ont fait M. Weill et M. le professeur Bernheim, que 0 gr. 25 à 0 gr. 50 et toujours nous avons obtenu les effets recherchés, d'autant plus que le système nerveux des malades atteints de fièvre typhoïde nous a toujours semblé très sensible au médicament; ce qui a amené M. Weill à dire que l'antifébrine avait plus d'action dans cette maladie que dans les autres pyrécies.

Le mode d'administration le meilleur est de donner 0 gr. 25 *bis* à une heure d'intervalle avant l'acmé c'est-à-dire, dans le cas particulier, vers trois ou quatre heures de l'après-midi. On peut sans danger, si la température du matin est élevée, faire précéder la dose de 0 gr. 25 ou 0 gr. 50 (selon le caractère et l'intensité de la maladie) administrés le matin à 8 heures; nous considérons avec M. Cahn et Hepp les doses élevées sinon comme dangereuses, du moins comme inutiles.

De plus, nous ne croyons pas qu'on doive employer l'antifébrine d'une façon systématique dans le traitement de la fièvre typhoïde. Sans vouloir discuter de la valeur de l'hyperthermie dans la dothiérien-térie, notre avis est que c'est là la seule indication du médicament, en ne perdant pas de vue toutefois que les accidents constatés jusqu'à présent dans l'emploi de l'acétanilide se sont produits le plus souvent dans cette maladie.

CHAPITRE VI

De l'antifébrine dans les affections du système nerveux.

L'antifébrine n'est pas seulement un antithermique puissant, c'est encore, comme l'a démontré M. le professeur Lépine, un médicament nervin de la plus grande valeur, un sédatif du système nerveux. Ce fait, déjà démontré par les expériences physiologiques, est encore affirmé par les expériences cliniques. Son action sur la moelle n'est pas douteuse; la diminution des réflexes, la parésie du train postérieur, la diminution du pouvoir excito-moteur de la moelle observés sur les animaux en expériences devaient nécessairement amener les expérimentateurs à donner le médicament dans les affections du système nerveux.

Nous allons énumérer succinctement les observations des différents auteurs avec les résultats obtenus.

Sclérose de la moelle. — Trépidation épileptoïde spontanée et provoquée, douleurs fulgurantes, antifebrine : 0 gr. 50, un gramme, puis deux grammes, amélioration jusqu'au 10 décembre, depuis le 5 novembre. Disparition de la trépidation, diminution des douleurs fulgurantes.

Accidents nerveux urémiques. — Antifebrine : 1 gr., puis 2 grammes du 4 au 12 décembre. Disparition des convulsions et de tous les symptômes nerveux (bourdonnements, troubles de la vue) ; à la fin du mois de décembre, les accidents n'avaient pas reparu.

M. Krieger (*loco citato*) avait déjà obtenu un succès dans le traitement d'une névralgie du trijumeau.

Méningo encéphalite diffuse. — Céphalalgie très intense, antifebrine, 1 gr. 50 pendant neuf jours. Amélioration.

Ataxie locomotrice. — Les douleurs fulgurantes disparaissent avec 1 gr. 50 d'antifebrine. Telles sont les observations présentées par M. Weill dans sa thèse inaugurale (Paris, 1887).

Puis vient la publication de M. le professeur Dujardin-Beaumetz (*Bullet. therap.*, mars 1887).

M. Dujardin-Beaumetz confirme les faits observés par son élève, M. Weill et donne l'indication de l'acétanilide dans les névralgies, surtout les névralgies liées à une altération nerveuse ; en outre il préconise le médicament dans le traitement de l'épilepsie. Il cite à l'appui trois observations. La

première est celle d'un enfant de douze ans présentant des attaques d'épilepsie depuis sa première enfance, qui n'ont pu céder au bromure de potassium, même à la dose de 8 à 10 grammes par jour ; après l'administration de 1 gr. 50 d'acétanilide pendant trois mois, on n'observe plus d'accès.

Dans la seconde, il s'agit d'un enfant de six ans, chez lequel les accès se répétaient tous les *deux mois*. Traité par l'acétanilide à une dose journalière de 1 gr. 50, il est sorti du service après *deux mois et demi* sans avoir eu d'attaque.

La troisième observation a trait aux attaques urémiques du malade cité plus loin.

M. Reyez y Sardina rapporte dans sa thèse cinq cas d'épilepsie traités par l'antifébrine. Quatre fois le médicament a échoué.

La cinquième fois il a eu un effet très marqué, il s'agissait encore des attaques épileptiformes urémiques dans le cours d'une néphrite (observation de la thèse de Weill). Il conclut à l'inefficacité dans l'épilepsie essentielle et aux heureux effets dans l'épilepsie symptomatique.

Il ajoute une observation d'ataxie locomotrice progressive. Les douleurs fulgurantes ont disparu après trois jours d'un traitement par l'antifébrine à la dose de 1 gr. 50.

Enfin il donne une observation de sclérose médullaire avec diminution de l'exagération des réflexes par 1 gr. d'antifébrine pendant trois jours.

Enfin celle d'un malade présentant une exagération des réflexes due à une sclérose en plaques améliorée par le même traitement.

Le Dr Salm (de Strasbourg), dans un mémoire paru dans le *Neural Centralblatt*, n° 11, dit avoir employé l'antifébrine chez onze épileptiques sans résultat favorable.

M. le professeur Lépine constate aussi les heureux effets de ce médicament dans les douleurs fulgurantes des ataxiques, les névralgies de tous les nerfs de la vie de relation. Il revient aussi au traitement de l'épilepsie. Il donne l'observation d'un enfant atteint d'attaques de petit mal survenant plusieurs fois par semaine et qui ont disparu depuis deux mois après l'administration quotidienne de 2 grammes d'acétanilide.

Enfin M. Faure a expérimenté l'antifébrine sur cinq malades atteints d'épilepsie essentielle et n'a obtenu aucun résultat (*Semaine médicale*, 27 juin 1887).

Nous avons eu peu d'occasions d'expérimenter l'antifébrine comme médicament nervin, mais cependant nous l'avons donnée dans un certain nombre de cas que nous allons rapporter, sans vouloir en tirer de conclusions.

CHAPITRE VII

Observations

OBSERVATION I

Névralgie du trijumeau chez une hystérique.

La nommée Marguerite G..., 22 ans, atteinte de névralgie de la face du côté droit depuis trois semaines, entre à l'hôpital le 2 mars 1887. A son entrée, on ne constate aucune douleur à la pression des émergences du trijumeau. Paroxysme à trois heures de l'après-midi. Très nerveuse. Sensation de boule. Douleur, surtout marquée le long du maxillaire inférieur.

Le 3 mars. — A eu une forte douleur de deux à cinq heures de l'après-midi.

Le 4. — On donne un gramme d'antifébrine en deux fois, le premier paquet est administré à deux heures pendant la douleur, qui disparaît à trois heures et n'est plus revenue.

La malade sort trois jours après sans avoir eu de nouveaux accès.

OBSERVATION II

*Recueillie par M. de LANGENHAGEN, interne de
M. le professeur SPILLMANN.*

Névralgie du trijumeau.

Charles C..., 64 ans, entré le 24 novembre.

Point sous-orbitaire, douleur à la pression au niveau de l'articulation temporo-maxillaire, point mentonnier. Douleur

paroxystique le soir. Pas de symptômes cérébraux, pas de troubles trophiques. Pas d'antécédents.

Le sulfate de quinine a été sans action.

27 novembre. — Antifébrine : 0 gr. 25 à 5 heures du soir.

La douleur a diminué, elle a même disparu pendant deux heures. La nuit a été meilleure que les précédentes.

Le lendemain, à la visite, les points sont moins douloureux à la pression.

Le 28 et le 29 nov. — On donne un gramme d'antifébrine; pas de paroxysme, mais la douleur continue, persiste aussi intense.

30 novembre et 1^{er} décembre. — Un gramme d'antifébrine, le médicament reste sans action.

L'état de ce malade traité par les pulvérisations de chlorure de méthyle et l'aconitine s'améliore les jours suivants.

OBSERVATION III

Sciatique.

Joseph G..., 33 ans, entré le 8 février 1887.

Sciatique datant de dix-sept jours. Claudication, pression peu douloureuse, sauf au niveau de l'échancrure sciatique.

Prend le 12 février 0 gr. 50 d'antifébrine sans résultat.

Le 14 février. — Prend un gramme sans avoir de soulagement.

Le 15. — Le malade prend 0 gr. 50 à onze heures, à midi et à cinq heures du soir, la douleur a disparu pour reparaitre à une heure du matin.

Les jours suivants, on porte la dose à 2 grammes et on n'obtient aucun résultat.

Le malade traité par le chlorure de méthyle sort le 27 sans que son état soit amélioré.

OBSERVATION IV

Névralgie du cubital.

X..., 31 ans, tanneur, névralgie du cubital datant de huit jours. Douleur à la pression sur le tiers supérieur de la face

interne du bras. Douleur dans la gouttière olécrânienne, douleur au niveau du poignet, fourmillements dans les deux derniers doigts de la main.

Pendant trois jours, nous administrons des doses croissantes d'antifébrine.

1 gramme le premier jour, 2 grammes le second jour, 3 grammes le troisième jour, Amélioration à peine marquée. La névralgie disparaît après l'application d'un vésicatoire.

OBSERVATION V

Névralgie du trijumeau dans le cours d'une grossesse.

Femme de 34 ans. A eu un enfant à 26 ans. Pendant sa grossesse, névralgie du trijumeau qui a duré plusieurs mois. Actuellement elle est enceinte de trois mois et demi. La névralgie a fait son apparition à la fin du troisième mois. Douleur continue très pénible empêchant le sommeil. La pression au niveau des points sus et sous-orbitaire augmente considérablement la douleur.

Premier jour, antifébrine: 1 gramme, pas d'action.

Deuxième jour, 2 gr. 50, pas d'action.

Troisième jour, 3 grammes, nous constatons une cyanose très prononcée de la face, mais la douleur persiste aussi vive.

Traîtée par l'aconitine et le bromure de potassium, son état ne s'améliore pas. Nous perdons cette malade de vue.

OBSERVATION VI

Coliques de plomb.

François V..., 53 ans, serrurier, entré le 6 juillet.

Le malade se plaint de coliques avec constipation datant de huit jours. Liseré bleu des gencives, sensibilité de l'abdomen, surtout au pourtour de l'ombilic, deux selles à la suite d'un purgatif.

Le 11. — Coliques très vives s'irradiant autour de l'ombilic. Constipation.

Prescription. — Antifébrine : 0 gr. 50 à neuf heures ; à dix heures, les coliques disparaissent.

Quelques douleurs encore dans la nuit du 11 au 12 peu vives.

Le 12. — Antifébrine : 0 gr. 50. Le malade sort trois jours après sans avoir senti de nouvelles douleurs.

OBSERVATION VII

(Asystolie).

Victor T., 56 ans. Entré le 5 janvier 1887.

Présente le 16 mars une névralgie très nette et très douloureuse du trijumeau à droite avec paroxysme à sept heures du matin ; on lui donne 0 gr. 50 d'antifébrine le 17 à sept heures du matin. La douleur ne vient qu'à dix heures, aussi vive.

Le 18. — Même traitement, le paroxysme ne vient pas, les douleurs sont bien moins vives dans la journée.

Le 27. — La douleur reparait, même traitement.

Le 28. — La douleur a complètement disparu.

OBSERVATION VIII

(Ataxie locomotrice, crises gastriques et douleurs fulgurantes).

R., 35 ans. Deux fois chez ce malade nous avons pu donner 0 gr. 25 d'antifébrine, deux fois les douleurs ont disparu. Les crises gastriques accompagnées de vomissements nous ont empêché de continuer le traitement.

La suggestion chez ce malade faisait disparaître tous les accidents douloureux et les crises gastriques.

OBSERVATION IX

(Hémorragie cérébrale, hémiplegie gauche, contractures, trépidation épileptoïde).

Catherine M., 38 ans. Le 30 juin, avant l'administration de l'antifébrine, phénomène du pied. Nous comptons les

oscillations pendant quatre-vingt-dix secondes ; 0 gr. 50 d'antifébrine. Pas de changement. Repos le 1^{er} juillet.

Le 2 juillet. — 1 gramme d'antifébrine, pas de changement.

Le 3 juillet. — 2 grammes d'antifébrine, vertiges et ivresse avec nausées, pas de changements, les trois jours suivants : 1 gr. 50 d'antifébrine, nous n'obtenons rien.

CHAPITRE VIII

L'antifébrine dans le rhumatisme

C'est surtout dans le rhumatisme articulaire que nous avons pu constater l'efficacité de l'antifébrine contre la douleur.

Le docteur Weill en étudiant l'action du médicament sur la température cite trois cas de rhumatisme articulaire, traités par des doses variant de 0 gr. 50 cent. à 1 gramme.

Dans les trois observations nous retrouvons la disparition complète de ces douleurs, une fois après huit jours (dose, 0 gr. 50 en un paquet), deux fois en quatre jours avec une dose de 0 gr. 50 *bis*.

M. le docteur Snyers (*loc. cit.*) a donné l'antifébrine dans cinq cas de rhumatisme articulaire aigu, et dans un cas de rhumatisme articulaire subaigu.

Les doses ont été de 1 gr. 50 à 2 gr. en vingt-quatre heures par paquets de 0,25 centigr. administrés chaque heure; chaque fois, les douleurs ont disparu après 24 heures. La guérison complète était obtenue après quelques jours du traitement.

Pour le rhumatisme subaigü monoarticulaire, il s'agissait d'un malade dont l'articulation radio-carpienne droite présentait un gonflement très fort et de la rougeur avec abolition des mouvements et douleur excessive par les mouvements communiqués. Après la première dose de 1 gr., la douleur avait notablement diminué; après un traitement de six jours, l'amélioration s'étant accentuée pendant tout ce temps on supprima le médicament. Le septième jour ces douleurs revinrent. On donna de nouveau 1 gr. 50, et les douleurs disparurent. Tous ces faits avaient déjà été signalés par MM. Riese et Landgraf (1).

Le premier de ces expérimentateurs a donné jusqu'à 6 grammes d'antifébrine par jour sans que ses malades aient présenté de symptômes d'intoxication.

M. Lépine sans nier l'action de l'antifébrine trouve les résultats bien inférieurs à ceux obtenus par le salicylate de soude, l'antipyrine et le salol qu'il expérimente en ce moment (*loco citato*).

Nous avons essayé l'antifébrine dans le rhumatisme articulaire chez quatorze malades et quatorze fois nous avons obtenu un succès complet comme il est facile de le voir dans les observations suivantes :

OBSERVATION I

(*Recueillie par M. de LANGENHAGEN*).

Madame T., 25 ans. Entrée le 6 décembre 1886.

Etat de la malade à son entrée :

Douleur au niveau de l'articulation tibio-tarsienne droite, du poignet droit, des articulations des phalanges. Douleur assez vive aussi au niveau de l'épaule gauche et de l'articulation temporo-maxillaire du même côté. T. 38° le matin, 38°6 le soir.

Prescription : 0 gr. 60 d'antifébrine en deux paquets.

Le lendemain à la visite (8 décembre), T. 38°2, le sept au soir, 37°2 le matin. Transpiration abondante, après l'ingestion du médicament.

La malade a bien dormi, on peut imprimer des mouvements aux articulations tibio-tarsiennes, et radio-carpiennes qu'on ne pouvait bouger hier sans douleur.

9 décembre. — Même état ; 0 gr. 60 d'antifébrine.

10 décembre. — Depuis hier la malade peut faire tous les mouvements sans douleur ; le poignet gauche seul est un peu gonflé et légèrement douloureux. La malade se lève, on continue l'antifébrine pendant quatre jours ; le 15, la malade n'a pas ressenti la moindre douleur.

On administre le médicament jusqu'au 23, jour où la malade demande sa sortie sans avoir jamais eu depuis le 10 de manifestations douloureuses. Souffle rude à la pointe depuis le début.

OBSERVATION II

(*recueillie par M. de LANGENHAGEN*).

Charles L..., boulanger, 19 ans. Seconde atteinte de rhumatisme. Entré le 24 décembre 1886.

Il se plaint de douleurs au niveau des deux genoux et de l'articulation tibio-tarsienne gauche sans gonflement ni rougeur, apyrexie.

Prescription : 0 gr. 25 d'antifébrine le 25.

— 0 gr. 75 — le 26.

Le 26. — La douleur a disparu.

Le 27. — Il se plaint d'une nouvelle douleur au niveau de l'articulation sternale de la deuxième côte droite.

Prescription : 0 gr. 50 d'antifébrine.

Disparition de la douleur. Souffle rude à la pointe depuis le début.

On supprime le médicament, le malade sort le 5 janvier 1887 sans avoir eu de récurrence.

OBSERVATION III

Madame W..., 34 ans. Entrée le 10 février 1887. Seconde atteinte de rhumatisme, datant de six jours.

Etat de la malade le 11 février : T. 39°2 hier soir, 39°2 ce matin. Endolorissement général.

Douleur assez vive à la pression au niveau du coude droit, les mouvements d'extension sont impossibles. Douleur au niveau de l'articulation du poignet. Gonflement et douleur au niveau des deuxième et troisième articulations métacarpo-phalangiennes.

Le genou droit est douloureux à la pression de la rotule, pas de gonflement.

Le genou gauche est tuméfié, douloureux, mais les mouvements peuvent se faire.

Douleur à la pression du grand trochanter gauche.

Rien au cœur.

Prescription : 0 gr. 50 d'antifébrine en deux paquets à neuf heures et à deux heures.

12 février. — Sueurs abondantes au deuxième paquet. T. 39° hier soir, 40°2 ce matin. P. 116 — 108, pas d'action marquée. Les deux mains sont prises depuis hier soir. Les douleurs sont plus vives.

La main gauche est tuméfiée et douloureuse, les articulations métacarpo-phalangiennes sont prises.

Prescription : antifébrine : 1 gr. 50 en trois fois, à neuf heures, dix heures et six heures.

13. — A beaucoup sué après le deuxième paquet; les dou-

leurs ont commencé à disparaître dans l'après-midi ; à quatre heures, la malade a pu manger seule ; ce matin, elle présente encore de la rougeur du poignet droit.

A gauche, les mouvements des doigts sont possibles, il existe encore de la rougeur et du gonflement du poignet.

Plus rien au coude ni aux genoux.

Douleur vive au niveau de l'articulation acromio-claviculaire gauche.

T. : 38°5, 38° ce matin. P. 100 — 88.

Prescription : 1 gramme d'antifébrine en deux paquets à neuf heures et à dix heures.

14. — Sueurs après le second paquet. La malade a dormi la nuit. Les deux mains sont dégagées. La douleur acromiale a complètement disparu. T. 38°, 37°5 ce matin. P. 84 — 84.

La malade sort le 21 complètement guérie depuis le 14.

OBSERVATION IV

(Recueillie par M. de LANGENHAGEN).

Claude B..., 25 ans. Entré le 28 février.

Malade depuis trois semaines. Aurait eu des douleurs articulaires avec rougeur et gonflement depuis le début de sa maladie.

Présente le 1^{er} mars une tuméfaction avec épanchement dans le genou droit, douleur à la pression *Id.* dans le poignet droit. Douleur vive dans les deux épaules, apyrexie.

Prescription : antifébrine, 0 gr. 80.

2 mars. — Disparition des douleurs, sauf dans le genou droit.

Antifébrine, 0 gr. 80.

3 mars. — Plus de douleur.

OBSERVATION V

(Recueillie par M. de LANGENHAGEN).

Félix B..., 16 ans. Entré le 14 mars.

A son entrée, douleur vive sans gonflement ni rougeur au

niveau des malléoles des deux côtés. Douleur intense au niveau du poignet droit. Apyrexie.

Prescription : antifebrine, 0 gr. 50.

16 mars. — Plus aucune douleur.

OBSERVATION VI

Mélanie M..., 51 ans. Entrée le 22 février 1887.

Deuxième atteinte de rhumatisme datant de dix jours.

23 février. — A gauche, la main est tuméfiée depuis le poignet jusqu'à la racine des doigts, les articulations métacarpo-phalangiennes sont gonflées et sensibles à la pression.

Le genou est tuméfié, on constate un peu d'épanchement. Douleur à la pression à droite. Gonflement de l'articulation du genou et de l'articulation tibio-tarsienne. Pas de douleurs bien vives.

Prescription : 0 gr. 50 d'antifebrine à onze heures. T. 38°2, 38° le matin.

24. — Sueurs hier après l'administration de l'antifebrine. Les douleurs ont disparu hier à quatre heures. T. : 37° ; 37°5 ce matin.

Sort le 3 mars sans avoir présenté de nouveaux symptômes.

OBSERVATION VII

Claude B..., 25 ans, entré le 29 mars.

Déjà traité à l'hôpital pour une atteinte de rhumatisme au mois de février (voir obs. IV).

30 mars. — A la visite du matin. Malade depuis cinq jours, on constate au côté gauche un gonflement du poignet sans grande douleur. Toutes les articulations de l'index sont rouges, tuméfiées, très douloureuses à la pression. Les mouvements ne peuvent se faire.

Du côté droit : gonflement et rougeur du poignet, mouvements très douloureux.

Les deux genoux sont gonflés, rosés. La pression au niveau des deux rotules est très douloureuse.

Œdème et rougeur des malléoles des deux côtés ; derrière la malléole externe droite, la pression détermine une douleur excessivement vive.

Douleur vive au niveau de l'articulation tibio-tarsienne gauche.

Les mouvements de la tête sont impossibles.

Douleur au niveau de l'apophyse transverse de la deuxième vertèbre cervicale.

T. : 38°2. P. : 104.

Prescription. — 0 gr. 50 d'antifébrine à neuf heures et 0 gr. 50 à dix heures.

A trois heures pas de sueurs ; les mouvements de la tête sont bien moins douloureux.

La pression au niveau de la rotule ne détermine plus de douleur. Les mouvements des genoux sont difficiles (épanchement) mais non douloureux.

Gonflement du poignet gauche sans douleur, les mouvements sont revenus.

L'index gauche n'est presque plus douloureux.

La douleur au niveau des malléoles a diminué. T. 38°. P. 116.

31 mars. — Le malade a dormi cette nuit, ce qui ne lui était pas arrivé depuis cinq jours. Toutes les articulations sont prises de nouveau. De plus les articulations du pouce droit sont douloureuses. Le malade est assis dans son lit sans pouvoir faire un mouvement.

Prescription : antifébrine, 0 gr. 50 à neuf heures, à dix heures et à sept heures.

Le malade dort de dix heures à midi. A son réveil, nous constatons un retour des mouvements du cou. L'articulation du poignet droit est libre. Les articulations de l'index gauche fonctionnent sans douleur. Dans les jambes il n'existe plus que du gonflement sans douleur ni gêne dans les mouvements.

La douleur persiste encore un peu dans le pouce. A quatre heures, le malade mange seul et de bon appétit. T. 38°. P. 100.

1^{er} avril. — A la vérité on ne constate plus que de la sensibilité du poignet gauche. Le malade a bien dormi la nuit.

Prescription : 0 gr. 50 d'antifébrine (*bis*).

Le malade marche dans l'après-midi, n'a plus de douleur. L'épanchement a beaucoup diminué dans les genoux.

Le 2 avril, le malade prend encore un gramme d'antifébrine. Plus de manifestations douloureuses, on suspend le médicament.

Le 5 avril. — Les douleurs reviennent peu vives dans les articulations des doigts de la main gauche. Douleur à la pression des faces palmaire et dorsale de la main gauche.

Prescription : 0 gr. 50 d'antifébrine à midi.

A trois heures, le malade ne sent plus rien et se lève.

Jusqu'au *16 avril*, le malade ne présente plus que quelques douleurs insignifiantes qui cèdent très rapidement à l'antifébrine.

Le 16. — Douleur vive au niveau du coude droit et des ligaments latéraux du genou gauche.

Prescription : antifébrine, 0 gr. 50 à neuf heures et à dix heures.

A trois heures, le malade se lève.

On donne 0 gr. 50 d'antifébrine chaque jour jusqu'au 20, jour où le malade demande à sortir.

OBSERVATION VIII

C..., 22 ans. Entré le 4 avril.

Malade depuis cinq semaines, aurait eu des douleurs dans les articulations des membres inférieurs avec gonflement, douleurs, qui ont nécessité son séjour au lit.

Le 5, à la visite du matin, T. 38°2. P. 80.

Douleur à l'insertion du deltoïde droit, gonflement et rougeur accompagnés de douleurs de l'épicondyle du côté droit, mouvements très difficiles.

Douleur vive à la pression au niveau de l'articulation du genou gauche.

Prescription : antifébrine, 0 gr. 50 à onze heures.

A trois heures, disparition des douleurs, l'épicondyle est encore un peu douloureux à la pression.

7 avril. — Le malade a bien dormi. La douleur épicondylienne existe encore moins forte.

Prescription : 0 gr. 50 d'antifébrine à onze heures.

Plus de douleur à trois heures.

Le malade sort le 10 avril n'ayant plus de manifestations douloureuses.

Le malade revu depuis par nous un mois après sa sortie de l'hôpital nous dit ne pas avoir eu de nouvelles attaques.

OBSERVATION IX

Eugène H..., 57 ans.

Troisième atteinte de rhumatisme.

Entré le 5 juin. Malade depuis cinq jours.

6 juin à la visite : T. 38°, P. 92.

Rougeur et gonflement vers la tête du premier métatarsien du côté gauche. Douleur excessivement vive à ce niveau.

La plante du pied est très douloureuse dans toute son étendue.

Mêmes signes du côté du pied droit, les deux genoux sont douloureux, on constate un léger épanchement.

Douleur à la pression de l'articulation acromio-claviculaire gauche.

Prescription : 1 gr. 50 d'antifébrine en trois paquets à neuf heures, à dix heures, à onze heures.

A trois heures, la douleur disparaît dans les deux genoux seulement.

Le 7, les douleurs sont revenues, de plus la rotule droite est très douloureuse à la pression. T. 38°2.

Prescription : 2 grammes d'antifébrine en quatre doses, à neuf heures, dix heures, onze heures, cinq heures.

A quatre heures, plus aucune douleur.

Le 8, le malade se lève, on continue l'antifébrine le 8 et le 9 à la dose de 2 grammes. Le malade sort le 10 complètement guéri.

OBSERVATION X

Eugène P..., 27 ans. Entré le 15 juin, malade depuis huit jours.

A la visite du 16 on trouve :

Une tuméfaction du poignet droit avec rougeur très vive surtout au niveau des fléchisseurs. Pression douloureuse au niveau de l'interligne et sur le dos de la main.

L'articulation métacarpo-phalangienne du pouce est très douloureuse.

Douleur au niveau de l'épaule, le malade ne peut élever le bras que jusqu'à l'horizontale.

Les deux genoux sont douloureux, tuméfiés, on constate un peu d'épanchement.

Rougeur au niveau de la malléole interne droite. Douleur au niveau des articulations métatarso-phalangiennes du même côté.

Souffle à la pointe du cœur et au 1^{er} temps.

T. 39°. P. 100.

Prescription : 0 gr. 75 d'antifébrine à neuf h. et à dix h.

0 gr. 50 — à cinq heures.

Sueurs à dix heures. Le malade se trouve beaucoup mieux.

17 juin. — Le malade a bien dormi cette nuit, ce qui ne lui était pas arrivé depuis cinq jours.

Ce matin on constate : de la rougeur et du gonflement du poignet droit.

Les mouvements spontanés se font sans douleur, le pouce est dégagé.

Les deux genoux sont encore tuméfiés. Il existe de la raideur dans les mouvements.

Quand le malade ne remue pas, il ne sent rien.

T. 37°6 le soir, 37° le matin.

Prescription : antifébrine, 0 gr. 75 à neuf heures et à dix heures.

Plus de douleur, plus de rougeur, plus de gonflement.

Le malade demande sa sortie le 18, n'ayant plus aucun accident.

OBSERVATION XI

X..., 52 ans, se présente le 15 juin à la consultation, se plaignant d'une douleur vive au coude droit. Nous constatons du gonflement, de la douleur à la pression et pendant les mouvements, apyrexie.

Prescription : 0 gr. 50 d'antifébrine.

Le 17. — Nous revoyons le malade complètement guéri les douleurs avaient disparu après la première dose.

OBSERVATION XII

X..., 35 ans, une troisième atteinte, la première datant de cinq ans, la seconde de deux ans.

Traité une première fois par la salicylate de soude, il a dû renoncer rapidement au médicament, l'action sur le système nerveux se manifestant par des bourdonnements d'oreilles très pénibles, de l'ivresse avec vomissements et céphalalgie.

A la seconde atteinte, il prit de l'antipyrine qui lui causa des vomissements très abondants.

Cette fois il est malade depuis quatre jours. Douleur spontanée, vive, au niveau des lombes, douleur spontanée et à la pression au niveau du poignet droit, du coude gauche et de l'épaule.

Douleur peu vive au niveau de l'articulation tibio-tarsienne droite.

Insomnie depuis quatre jours. Rien au cœur, T. 38°.

Le 1^{er} juillet. — Nous faisons prendre au malade 0 gr. 50 d'antifébrine à huit heures, 0 gr. 50 à neuf heures.

A midi, le malade a une sensation de chaleur très intense, les douleurs diminuent, à deux heures le malade ne sent plus aucune douleur.

La nuit fut bonne et depuis (20 juillet) le malade n'a rien ressenti.

Dans les deux autres cas, le succès fut aussi complet avec la dose de 1 gramme en deux paquets à une heure d'intervalle, administrée le matin et 0 gr. 50 le soir à cinq heures.

D'après ces observations on peut parfaitement conclure à l'action énergique de l'antifébrine dans le rhumatisme articulaire. La douleur disparaît très rapidement, brusquement après la 4^e ou la 5^e heure qui suit l'administration du médicament. A

part les sueurs qui rarement sont assez abondantes pour causer une gêne aux malades, nous n'avons jamais constaté d'accidents, même après des doses de 2 grammes.

Les effets rapides, la cessation de la douleur, son action sédative sur le système nerveux, l'absence d'accidents doivent donner à l'antifébrine le premier rang dans les médicaments employés jusqu'ici pour combattre le rhumatisme.

En effet, il est bien supérieur au salicylate de soude, qui n'a d'action que lorsqu'on administre des doses très fortes se rapprochant de la dose toxique, qui s'accompagnent presque constamment de troubles pénibles pour les malades.

Tout ce que l'on a dit de l'antipyrine peut être répété pour l'antifébrine, en ajoutant que l'antifébrine n'offre pas les dangers de l'antipyrine. Jamais nous n'avons observé de troubles gastriques, jamais de collapsus pendant le traitement par l'antifébrine, et le premier effet a été de procurer aux malades un sommeil calme, réparateur qui jamais au réveil ne s'est accompagné de la pesanteur de tête, ni de cet état de lourdeur et de malaise si fréquent après l'administration de l'opium.

Le mode d'administration importe beaucoup dans le traitement et bien des insuccès venus à notre connaissance n'ont été dus qu'à la mauvaise méthode employée, ou bien encore aux trop faibles doses données.

La dose minima ne doit pas être inférieure à 0.50 centigrammes et on peut la répéter sans crainte plusieurs fois dans la journée, puisque M. Riese

(*loco citato*) a poussé la dose jusqu'à 6 grammes dans les 24 heures sans provoquer d'accidents. Nous n'avons jamais dépassé 2 gr. et cependant toujours, même dans des cas de rhumatisme aigu avec manifestations articulaires nombreuses et très douloureuses, nous avons obtenu l'effet recherché.

Le meilleur mode d'administration est celui que M. le professeur Bernheim a employé. Le matin on donne au malade 1 gr. ou 1 gr. 50 d'antifébrine en deux fois à une heure d'intervalle et le soir on donne une autre dose de 0 gr. 50.

Il importe beaucoup de donner une forte dose en une fois, les faibles doses même répétées plusieurs fois dans la journée agissant avec une efficacité bien moins grande.

Pour éviter le retour des accidents, il est bon de continuer le médicament pendant quelques jours en diminuant la dose donnée.

Chez plusieurs de nos malades, on a constaté de l'endocardite rhumatismale sur laquelle le médicament n'a pas semblé agir.

La durée de la maladie a été dans les 12 cas relatés en général très courte.

Huit fois nous avons eu affaire à un rhumatisme articulaire aigu.

Quatre fois les malades n'avaient pas de fièvre.

Onze fois les manifestations rhumatismales existaient sur plusieurs articulations.

Les résultats ont été les suivants :

La douleur a disparu après le premier jour de traitement, 4 fois (rhumatisme subaigu sans fièvre 2 fois).

Après deux jours de traitement, 7 fois.

Après trois jours, une seule fois.

Les malades ont pu se lever et marcher après un jour, une fois.

Après deux jours, 1 fois.

Après trois jours, sept fois.

Après quatre jours, 1 fois.

Deux fois le malade ne tenait pas le lit et chaque fois après le premier jour on a observé une amélioration et une diminution très grande de la douleur.

La température des malades s'est toujours ressentie de l'action du médicament; mais, chose à noter, nous n'avons jamais obtenu de chute aussi forte avec des doses plus élevées que dans les autres pyrexies. La chute de la température a généralement coïncidé avec la disparition des douleurs.

Une seule fois nous avons pu observer une température dépassant 40°.

Un matin chez le malade, le thermomètre marquait 40°2; le soir du même jour, après l'administration de 1 gr. 50 d'antifébrine, la température tombait seulement à 38°5, la chute coïncidant avec la disparition des douleurs. Le lendemain, la température tombait à 37°5 pour ne plus remonter.

Dans un autre cas, 0.50 centigr. d'antifébrine tout en agissant sur la douleur sont restés sans action sur une température de 39°. Le lendemain chez le même malade, 0 gr. 75 ne parvenaient à abaisser le chiffre thermique que de 1°.

Chez un autre malade, une dose de 2 gr. n'a abaissé la température que de 1/10 de degré, de 38°3

à 38°2. Le lendemain, la température tombait à 37°2 avant l'administration de l'antifébrine. Le malade avait bien dormi et ne souffrait plus.

1 gr. 50 administré dans la journée n'empêchait cependant pas la température d'être à 37°4 le soir. Les jours suivants sans antifébrine la température ne dépassait pas 37°.

Dans tous les autres cas, la température généralement à 38° n'a pas été influencée d'une façon sensible par le médicament qui nous a paru toujours porter toute son action sur l'élément douleur.

CHAPITRE IX

De l'antifébrine dans la fièvre intermittente.

Le premier qui ait essayé l'antifébrine dans la fièvre intermittente fut encore M. le professeur Lépine. Dans sa première publication, M. Lépine relate l'observation d'un malade, terrassier à Lyon, atteint de fièvre intermittente, sans désignation de type, depuis un mois.

L'acétanilide a coupé net les accès (sans indication des doses ou de la durée du traitement). Puis, MM. Cahn et Hepp reconnaissent que l'antifébrine a été sans action dans un cas de fièvre paludéenne, guérie en un seul jour par le sulfate de quinine.

M. Papadakis (d'Athènes) (1) a administré l'anti-

(1) Congrès des médecins grecs (*Semaine médicale*, 17 avril 1887.

Fièvre intermittente

No.



fébrine dans quinze cas où le sulfate de quinine avait échoué, onze fois les accès ont complètement disparu avec une dose de 1 gr. 20 dans la journée.

Enfin M. le professeur Lépine publie un second cas de malaria guérie par l'antifébrine.

Type tierce. — 1^{er} mai accès. Antifébrine, 3 gr. en six doses, à l'heure présumée de l'accès, le 3 mai. Pas d'accès. Dose semblable le 5 mai.

Le 16 mai, accès. Le 17, à l'heure de l'accès, 3 gr. d'acétanilide : pas d'accès.

Nous n'avons eu que trois fois l'occasion de donner l'antifébrine dans la fièvre intermittente, nous nous contenterons de rapporter les observations des trois malades, ne voulant pas tirer de conclusions d'un aussi petit nombre de cas.

OBSERVATION I.

Auguste G..., 27 ans, revient du Tonkin. Entré à l'hôpital, le 1^{er} juin.

A eu son premier accès de fièvre en novembre 1886.

L'accès revenait chaque jour à dix heures du matin.

L'action du sulfate de quinine ne se prolongeait pas à cette époque plus de trois ou quatre jours,

En février 1887. — La fièvre ne venait plus que tous les huit jours. Revint à Nancy le 1^{er} mai et resta huit jours sans avoir d'accès. Le 9 mai, la fièvre apparut chaque jour, avec frisson, sensation de chaleur suivie de sueur.

Hypertrophie de la rate, anémie considérable.

2 juin. — Accès (voir tracé 11), à onze heures, frissonnements; à onze heures vingt, frisson jusqu'à onze heures quarante-cinq; sueurs à une heure trente jusqu'à deux heures cinquante.

3 juin. — A dix heures trente, apparaît le frissonnement avec chair de poule, on donne 1 gramme d'antifébrine ; à

midi, 0 gr. 50, pas de frissons, pas de sueurs (voir tracé 12).

4 juin. — Nous donnons 1 gramme d'antifébrine à neuf heures et 1 gramme à neuf heures trente. Pas de fièvre (voir tracé 13), pouls vibrant, ni sueurs ni cyanose.

5 juin. — La fièvre avance ; au moment où on lui donne 1 gramme d'antifébrine, à neuf heures quinze, le frisson éclate ; à dix heures quinze, second gramme d'antifébrine à dix heures trente, le frisson se termine (voir tracé 14).

6 juin. — Un gramme d'antifébrine à huit heures trente, 1 gramme à neuf heures dix, la température ne dépasse pas 37° 2 (midi). Pouls vibrant.

7 juin. — La fièvre avance encore, 1 gramme d'antifébrine à huit heures quinze, 1 gramme à neuf heures quinze. Au moment de la première dose, petit frisson qui ne dure pas (avant-coureur de l'accès) (voir tracé 15).

8 juin. — Antifébrine : 1 gramme à six heures du matin, 1 gramme à sept heures. Pas de fièvre, température maxima, 37° 2, à dix heures.

9 juin. — A sept heures trente, frisson intense, à huit heures quinze, antifébrine, 1 gr., à huit heures quarante-cinq, 1 gramme (voir tracé 16). Pouls vibrant à neuf heures.

10 juin. — Antifébrine : 1 gramme à cinq heures et 1 gramme à six heures du matin. Pas d'accès.

Le 11 juin. — Id.

Le 12 juin. — Id.

Le 13 juin. — Frisson à trois heures du matin, on ne donne pas d'antifébrine.

Le 14 juin. — Antifébrine : 1 gramme à deux heures et un gramme à deux heures trente du matin. Pas de fièvre.

Le 15 juin. — Antifébrine, mêmes doses aux mêmes heures ; à deux heures trente, le frisson éclate, la fièvre ayant devancé l'heure.

Le 16 juin. — Antifébrine : 1 gramme à une heure et un gramme à une heure trente du matin. Pas de frisson, la température n'atteint que 38°.

Le 17 juin, le 18 et le 19. — Antifébrine : 2 grammes en deux fois, à une heure et une heure trente. Pas de frissons.

Le 20 juin. — L'accès apparaît brusquement à sept heures quinze du matin.

N°

Fièvre intermittente

Tracé 13

Tracé 14

4 & 5 Juin

R. P. T. 42°

180 41°

80 160 40°

70 140 39°

60 120 38°

50 100 37°

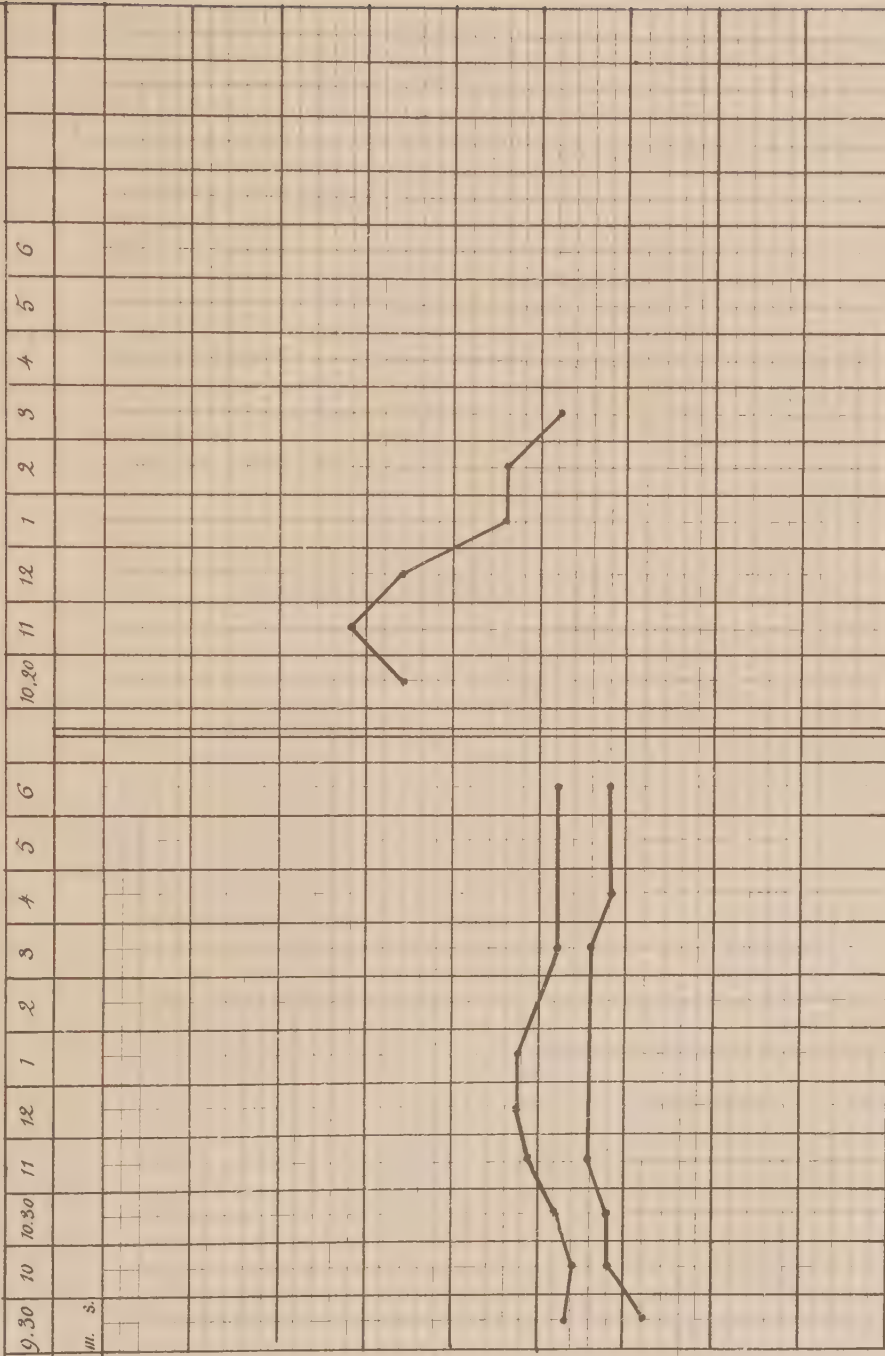
40 80 36°

30 60 35°

20 40

10 20

III. S.



N^o Tracé 15 Fièvre intermittente

Tracé 16

7 & 9 Juin

R. P. T. 42°

180 41°

80 160 40°

70 140 39°

60 120 38°

50 100 37°

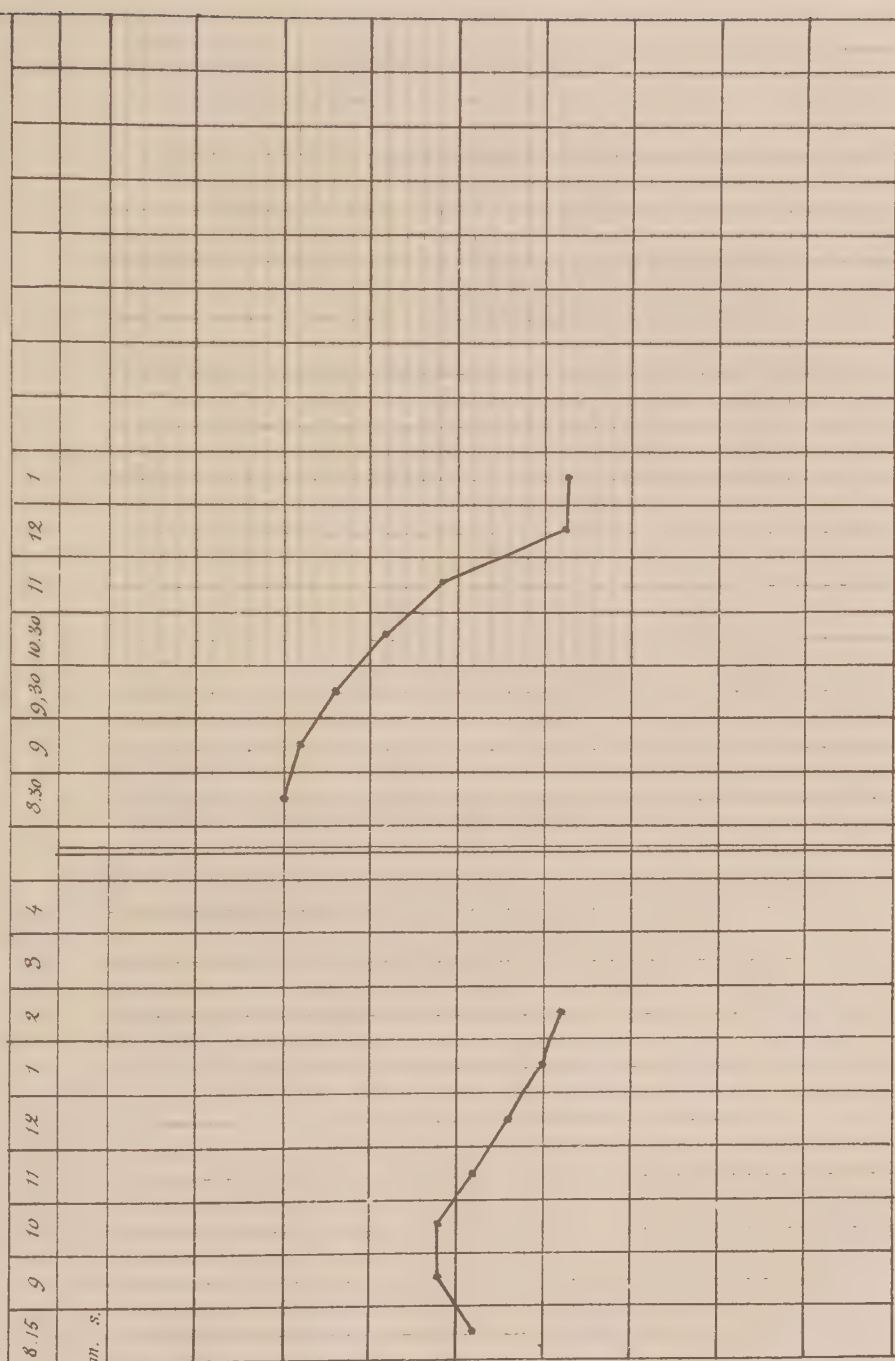
40 80 36°

30 60 35°

20 40

10 20

m. s.



Le 21 et le 23 juin. — Pas d'antifébrine, pas de fièvre. Le 24, accès à quatre heures du matin.

Depuis le 25 jusqu'au 30, accès quotidiens irréguliers.

Le 1^{er} juillet. — Frisson à quatre heures du matin ; à six heures, la température est à 41° 3.

2 juillet. — 2 grammes d'antifébrine à minuit, 2 grammes à deux heures trente du matin, pas de température dans la journée ; à cinq heures du soir, le frisson éclate.

3 juillet. — Antifébrine, 2 grammes à huit heures du matin et 2 grammes à huit heures du soir. Pas de frisson, la température maxima est de 37° 9.

Le 4 juillet. — Le malade prend à notre insu 0 gr. 20 de sulfate de quinine à cinq heures et 0 gr. 40 à midi.

Le 5 juillet. — Id.

Le 6 juillet. — Id.

Le 7 juillet. — Id.

Le malade sort le dix, sans avoir eu d'accès depuis le deux juillet.

OBSERVATION II.

Léon D..., entré le 29 mars.

Contracte la fièvre intermittente en 1883, en Afrique. Jusqu'en 1886, le malade a compté trente accès qui sont venus sans aucune régularité.

En octobre 1886, il eut quatre accès en quatre jours qui durèrent de sept heures trente du matin à quatre heures du soir. Traité par le sulfate de quinine. Il y a quinze jours, eut, à Nancy, un nouvel accès qui reparut chaque deux jours avec frisson, durant trois quarts d'heure et commençant vers huit heures du matin.

Les sueurs apparaissaient à onze heures.

30 mars, 31 mars et 1^{er} avril. — Le malade mis en observation n'a pas d'accès. Il demande sa sortie.

Il rentre le 16 juin. Cinq jours après sa sortie de l'hôpital, aurait eu cinq ou six accès se répétant chaque deux jours. Il prit de la quinine.

Les accès apparurent de nouveau le 12, le 14 et le 16 juin à neuf heures du matin, durant jusqu'à deux heures de l'après-midi.

Le 18 juin. — Jour d'accès, le malade prend 0 gr. 50 d'antifébrine à six heures, six heures trente et sept heures.

Sueurs à neuf heures, pas de fièvre.

Le 20 juin. — 1 gr. 50 d'antifébrine en trois fois, à six heures, six heures trente et sept heures, pas d'accès.

Le 22 juin. — Jour d'accès, on ne donne pas d'antifébrine, le malade n'a pas d'accès, sort le 23.

Grâce à l'obligeance de M. le professeur agrégé Schmitt, nous avons pu savoir que les accès se sont reproduits quelques jours après la sortie du malade affectant toujours le type tierce et qu'ils ont cédé au sulfate de quinine.

OBSERVATION III

Victor V..., 27 ans. Entre le 14 juin.

A contracté la fièvre en Algérie au mois de septembre 1886. Aurait eu des accès pendant quarante jours consécutifs. Il fut traité par le sulfate de quinine à la dose de 2 grammes par jour. Puis la fièvre disparut pendant un mois et demi ; après ce temps elle revint de nouveau affectant le type tierce et disparut au bout de trois semaines.

15 juin. — Le malade dit avoir eu des accès :

Le 11, à sept heures du matin.

Le 12, rien, il avait pris du sulfate de quinine le matin.

Le 13, accès entre deux et trois heures après midi.

Le 14, accès à sept heures.

Le 15, accès à six heures trente du matin.

Hypertrophie de la rate.

Le 16 juin. — Antifébrine, 2 grammes en deux fois, à quatre heures et quatre heures trente, pas de fièvre.

Le 17 juin. — Id.

Le 18 juin. — Antifébrine, 0 gr. 50 à quatre heures, cinq heures, six heures, sept heures ; pas de fièvre, T. 36°.

Le 20 juin. — Id. Pas de fièvre, le malade sort.

Il rentre le 1^{er} juillet ; les accès sont revenus depuis le 26 juin, quotidiens, à six heures trente du matin.

De ces trois observations nous ne pouvons que déduire ce seul fait : l'antifébrine peut agir sur la fiè-

vre intermittente de deux façons : 1° En arrêtant l'accès si on donne le médicament une heure avant le frisson ; 2° en diminuant la durée de l'accès et en empêchant la température de s'élever jusqu'à son chiffre habituel, si on la donne au moment où l'accès est commencé.

L'observation I est surtout démonstrative à ce point de vue.

Elle agit dans la fièvre intermittente comme dans les autres pyrécies en empêchant la température de s'élever, ou en abaissant le chiffre thermique. Nous n'avons pas chez nos trois malades observé d'action spécifique du médicament. Il est vrai que la quinine ne semblait pas avoir réussi beaucoup plus au début de leur maladie.

Chez l'un, le sulfate de quinine à la dose quotidienne de 2 grammes, 5 heures avant l'accès, n'empêchait le retour de la fièvre que pendant trois ou quatre jours ; chez l'autre (Victor V...) des accès se répétèrent pendant trois semaines malgré une dose quotidienne de 2 grammes de sulfate de quinine.

Enfin, il est difficile de croire que 0,60 centigr. de quinine administrés en deux fois et au hasard aient eu pour effet de couper chez notre premier malade des accès quotidiens aussi marqués.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
INTRODUCTION	1
CHIMIE, PHARMACOLOGIE, POSOLOGIE.....	3
HISTORIQUE GÉNÉRAL.....	6
CHAPITRE PREMIER. — Physiologie	8
CHAPITRE II. — Action de l'antifébrine sur la température..	17
CHAPITRE III. — Action sur la circulation	36
CHAPITRE IV. — De l'antifébrine dans la tuberculose.....	38
CHAPITRE V. — De l'antifébrine dans la fièvre typhoïde....	41
CHAPITRE VI. — De l'antifébrine dans les affections du sys- tème nerveux.....	44
CHAPITRE VII. — Observations... ..	48
CHAPITRE VIII. — L'antifébrine dans le rhumatisme.....	53
CHAPITRE IX. — De l'antifébrine dans la fièvre intermit- tente.....	68
CONCLUSIONS	74
